UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1951-1952 - N° 153

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU CANCER PRIMITIF DU FOIE chez l'AFRICAIN à DAKAR

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mardi 29 Juillet 1952

PAR

Jean GUÉRIN

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Externe des Hôpitaux de Bordeaux
Diplômé de Puériculture Post-Natale de Bordeaux et du Sud-Ouest

Né le 5 Novembre 1926, à Tonnay-Boutonne (Charente-Maritime)

Examinateurs de la Thèse :

MM. BONNIN, professeur ..... *Président*
TAYEAU, professeur ..... } *Juges.*
PAYET, professeur ..... }
DUBARRY, professeur agrégé . }

BORDEAUX
IMPRIMERIE DENIAUD FRERES
100, RUE DE BELLEYME

1952

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1951-1952 - N° 153

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU CANCER PRIMITIF DU FOIE chez l'AFRICAIN à DAKAR

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mardi 29 Juillet 1952

PAR

Jean GUÉRIN

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Externe des Hôpitaux de Bordeaux
Diplômé de Puériculture Post-Natale de Bordeaux et du Sud-Ouest

Né le 5 Novembre 1926, à Tonnay-Boutonne (Charente-Maritime)

Examinateurs de la Thèse :

MM. BONNIN, professeur ..... *Président*
TAYEAU, professeur ..... *Juges.*
PAYET, professeur ..... *Juges.*
DUBARRY, professeur agrégé . *Juges.*

BORDEAUX
IMPRIMERIE DENIAUD FRERES
100. RUE DE BELLEYME

1952

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, L. CHELLE.
DOYEN : M. G. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. R. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MARCHEBŒUF, DUPERIE, CHELLE, CRUCHET.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N...
	CREYX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
	MASSE.
Clinique d'accouchements	RIVIERE.
Clinique gyuécologique	MAGENDIE.
Anatomie pathologique et microscopie clin.	DE GRAILLY.
Anatomie	N.
Anatomie générale et histologie	MAYER.
Hygiène et tuberculose	PIECHAUD.
Médecine légale et métecine du travail	DERVILLEE
Electrorad. et clin. d'élect. med.	REBOUL.
Chimie	MESNARD.
Matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.

	MM.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Médecine expérimentale	N...
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clin. chir. infantile et ortho	LOUBAT.
Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN.
Clinique biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Méd col. et Cl. des mal. exot.	BONNIN.
Clin. des mal. cutan. et syph.	JOULIA.
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET.
Clinique d'oto rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Thérapeutique	BROUSTET.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM, PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), BLANQUET (Physique pharmaceutique)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.
Pharmacie (2e Section)	MARSQUELIER.
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	SARIC.
	DUBARRY.
	J. TRAISSAC.
	BERGOUGNAN.
	LENG-LEVY.
Chirurgie générale	POUYANNE.
	LAUMONIER.
	CHAVANNAZ.
Chimie biologique	N.
Obstétrique	MAHON.
	CHASTRUSSE.

	MM.
Ophtalmologie	BESSIERE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Histologie	N...
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Médecine légale et médecine du travail	L'EPEE.
Electro-radiologie	LACHAPELE.
Odonto-stomatologie	MARONNEAUD
Urologie	LANGE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	DUFOUR.
Accouchemenis	MAHON.
Puériculture	PERY.
	VERGER.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
	COUSTOU.
Anatomie	RIGAUD.
Chimie minérale	BABIN.
Cryptogamie	LAUBIE.

	MM.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Organographie et physiologie végétale	TEMPERE.
Chimie biologique	NEUZIL.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
	VILLAR.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FIANCÉE

A MES AMIS

A Monsieur le Médecin-Général de 2e classe GALIACY

Directeur de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes coloniales,
Commandeur de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre,
Médaille de la Résistance.

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re classe SIMON

Sous-Directeur de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes coloniales,
Médecin des Hôpitaux de la Marine,
Officier de la Légion d'Honneur,
Officier d'Académie,
Médaille d'Argent de l'Éducation physique.

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX

NOUS TENONS A REMERCIER

Le Docteur CAMAIN

Qui nous a si aimablement initié à l'étude histologique des cancers du foie et nous a permis d'illustrer ce travail de micro-photographies.

Le Professeur agrégé des Troupes Coloniales RAOULT

Qui a bien voulu mettre ses dossiers personnels à notre disposition.

Le Docteur PÈNE

Dont les conseils nous ont été d'un grand secours.

Le Docteur KŒRBER

Qui nous a guidé dans nos trop rares recherches bactériologiques à l'Institut Pasteur de Dakar.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur J.-J. DUBARRY

Membre de la Société de Gastro-Entérologie
Médecin des Hôpitaux
Officier d'Académie.

En témoignage de notre gratitude pour l'enseignement qu'il nous a donné.

Monsieur le Professeur Maurice PAYET

Directeur de l'École de Médecine de Dakar.

Qui nous a inspiré ce travail et nous a constamment guidé dans son élaboration.

Nous lui serons toujours reconnaissant des précieux conseils qu'il nous a prodigués et de la confiance qu'il nous a témoignée au cours des 5 mois de fructueux travail accompli à ses côtés à l'Hôpital Central de Dakar.

Monsieur le Professeur Francis TAYEAU

Professeur de Chimie Biologique et Médicale
Docteur ès-Sciences
Officier d'Académie.

Il nous a toujours accueilli avec une bienveillante sollicitude. Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur H. BONNIN

Professeur de Médecine tropicale
et de Clinique des Maladies exotiques
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Instruction Publique.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Témoignage de notre profond respect.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536508_0003

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE du

CANCER PRIMITIF DU FOIE

chez *l'AFRICAIN* à *DAKAR*

INTRODUCTION

Au cours d'un séjour de cinq mois à l'Hôpital Central Africain de Dakar, nous avons été frappé par la grande fréquence du cancer primitif du foie chez l'indigène. Grâce à l'aide bienveillante du Professeur PAYET, nous avons entrepris l'étude qui fait l'objet de ce travail.

Son but est de rapporter des faits observés, en insistant plus particulièrement sur ceux susceptibles d'éclaircir peut-être un jour l'étio-pathogénie du cancer primitif du foie.

Il appartiendra à d'autres d'apporter une solution satisfaisante à cet important problème, en établissant des rapprochements cliniques et expérimentaux entre les nombreux travaux que suscite dans le monde entier le carcinome hépatique.

Notre matériel d'étude comprend :

1° Vingt cas de cancer primitif du foie observés personnellement, dans le service du Professeur PAYET, en cinq mois.

2° Quarante-huit cas dont nous avons étudié les dossiers pour préciser notre opinion. Ces derniers représentent la presque totalité des carcinomes hépatiques observés à l'Hôpital Central de Dakar, en 1951.

Il nous a semblé utile, non de faire une étude générale de ces tumeurs, mais d'insister plutôt sur leurs caractères cliniques, anatomiques, histologiques et étiologiques.

En se plaçant sur le plan purement clinique, il est difficile de circonscrire les cancers primitifs du foie en types précis, car ils se présentent sous des formes trop polymorphes (typiques, aiguës, fébriles, métastatiques, latentes, etc...). Aussi, avons-nous essayé de définir des types correspondant aux aspects anatomo-cliniques les plus fréquemment rencontrés.

Nous avons ainsi été amenés à distinguer trois formes :

— Forme massive;

— Cancer à forme de cirrhose maligne;

— Forme nodulaire.

Après un bref historique et une étude statistique, nous décrirons successivement :

1° Les caractères anatomo-cliniques de ces formes types en faisant appel pour chacune d'elles à une ou deux observations;

2° Leurs aspects histo-pathologiques;

3° Les problèmes étiologiques et en particulier le rôle de la cirrhose en tant qu'état précancéreux;

et dans un dernier chapitre, nous essaierons de confronter les cancers primitifs du foie expérimentaux et ceux observés chez l'homme.

HISTORIQUE

Nous nous bornerons à envisager l'historique du cancer primitif du foie en Afrique.

1876 Kelsch et Kierner, deux cas à Alger.

1905 Bruces et Bayès, premier cas sud-africain.

Jusqu'en 1915, on estime que le cancer primitif du foie est aussi rare en Afrique qu'en Europe.

1919 Mouchet et Gérard soulignent la fréquence du cancer primitif du foie chez le Noir.

1920 Nogué arrive aux mêmes conclusions au Sénégal.

1921 Pyrie, analysant quatre-vingt-onze cas de tumeurs malignes diverses chez les Bantous, de 1912 à 1921, note trente-six cas de cancer primitif du foie. Il en donne une excellente description. Dès lors, les observations se multiplient avec deux pôles d'attraction : les territoires d'Afrique du Sud et l'A.O.F.

1921 Travaux de Yale Massez.

1924 Huot et Gontier, un cas à Dakar.

1926 Moulet et Gérard, deux cas

1927 Surmout et Saba, deux cas.

1934 Ledentu au Cameroun.

1935 Bablet signale l'importance du cancer primitif du foie en pays chaud. Le même auteur, en 1947, dans une revue générale, en signale les particularités anatomiques à la lumière des nombreuses coupes qu'il a pratiquées.

1935 Plazy L., Mondon H. et Berge C. précisent la particularité des métastases pulmonaires du cancer primitif du foie.

1935 Berman publie ses premiers travaux sur le cancer primitif du foie chez es Bantous d'Afrique du Sud. De 1935 à 1951, il accumule de remarquables documents.

1936 Des Ligneries J.-A. en Afrique du Sud.

1939 Prates au Mozanbique, à l'Hôpital de Lourenço-Marquès, rassemble quatre-vingt-cinq cas de cancer primitif du foie.

1944 Geyer, à Dakar, sur soixante-douze tumeurs malignes, relève vingt-deux cas de cancer primitif du foie. Il en fait une excellente description clinique et anatomique et distingue avec Grall : le cancer encéphaloïde et l'adéno-cancer sur cirrhose.

1944 Kennaway compare la fréquence du cancer primitif du foie chez le noir d'Afrique et d'Amérique. Chez ce dernier, la fréquence n'est pas plus grande que chez le blanc.

1946 Denoix, en A.O.F., publie de très importantes statistiques où il rassemble quatre cent six cancers dont cent cinquante-neuf cancers primitifs du foie (de 1940 à 1946).

1946 Montpellier et Mlle Montpellier font une étude histologique du cancer primitif du foie.

1946 Bergeret souligne les particularités cliniques du cancer primitif du foie à Dakar.

1947 Jonchère étudie à Dakar, sur cent quarante-trois cas de cancer primitif du foie, les problèmes cliniques, anatomo-pathologiques, étiologiques et pathogéniques.

Bergeret et Roulet, à Dakar, font une étude clinique et histologique.

1948 Davies J.-N.P. étudie le problème en Afrique Centrale.

1951 Berman, dans son livre « The primary carcinoma of the Liver », fait une mise au point très documentée de la question.

ETUDE STATISTIQUE

En Afrique Noire, contrairement à ce que l'on observe en Europe, le cancer primitif du foie est très répandu. Pour appuyer cette affirmation, voici une série de chiffres montrant la grande place occupée par les tumeurs malignes primitives du foie parmi les cancers rencontrés.

AUTEURS	LIEUX	NOMBRE de CANCERS	NOMBRE de C.P.F.	%
DENOIX 1940-1946	A. O. F.	406	159	35
INSTITUT PASTEUR 1938-1942	Dakar	275	59	22
JONCHERE 1948	Dakar			23
BERMAN 1938	Afrique du Sud	253		90,5
GELFAND 1949	Rodhésie du Sud	65	9	29,2
UNION de l'AFRIQUE du SUD		2.565	1.336	50,9
A l'opposé, en EUROPE				
JASNOGRODSKY et SALLGROW	Suisse	1.350	21	1,56
GOERS et DROCHMANS 1947	Belgique	702	22	3,13
Assistance Publique	Paris			4

Personnellement, nous avons relevé dans les statistiques de l'année 1951, cinquante-six cancers primitifs du foie sur un total de cent quatre-vingt-dix cancers traités à l'Hôpital Central de Dakar, soit une proportion de 30 % environ. D'autre part, pendant la même période, sur deux cent quatre-vingt-huit autopsies, nous avons noté quarante-deux cas de cancer, soit 14 %.

Il semble que dans la presqu'île du Cap-Vert, le nombre de ces néoplasmes dépistés soit en ascension. En 1922, Heckenroth et Bergonié en signalent dix-huit cas; de 1938 à 1944, l'Institut Pasteur de Dakar peut en grouper cinquante-neuf cas. En 1947, Bergeret et Roulet pensent que, chaque année, trente-cinq à quarante cas nouveaux sont dépistés à Dakar. En 1951, il y en eut plus de cinquante-six. Enfin, nous en avons observé vingt cas en cinq mois, dans le seul service du Professeur Payet.

Nous sommes persuadés, d'ailleurs, que ces chiffres sont inférieurs à la réalité; il est probable en effet qu'un grand nombre de malades meurent de cette affection dans leurs cases, sans avoir vu de médecin.

AGE

A Dakar comme ailleurs, le cancer primitif du foie se rencontre à tous les âges, mais c'est avant tout un cancer de l'adulte jeune. Nos soixante-huit cas se répartissent comme suit :

AGE	NOMBRE DE CANCERS	%
11 à 20	1	1,4
21 à 30	12	17,6
31 à 40	23	33,5
41 à 50	19	27,9
51 à 60	7	10,2
61 à 70	6	8.8

Le plus jeune malade de notre statistique avait 16 ans, le plus âgé, 70 ans. L'âge moyen est de 40 ans 8 mois. Les cas les plus fréquents se situent entre 30 et 50 ans, avec un maximum entre 31 et 40 ans (33,5 %).

Nous arrivons sensiblement aux mêmes conclusions que Denoix (âge moyen de 37 ans). Dans les statistiques de Berman, les cas observés chez les jeunes, de 11 à 20 ans, sont plus nombreux (5,2 %), les cas chez les gens âgés entre 60 et 70 ans sont moins fréquents (0,2 % seulement).

Nous noterons en passant que les cas décelés chez les tout jeunes enfants, pour être rares, ne sont pas exceptionnels.

Noeggerath relate un cas chez un nouveau-né.

Widenhoffen un cas chez un enfant de 3 jours.

Stelner peut reconstituer cent cinq cas chez des enfants de moins de 16 ans.

SEXE

La maladie est inégalement répartie entre les sexes. Le cancer primitif du foie atteint plus souvent les hommes que les femmes. Il en est de même chez l'animal, où le mâle est le plus exposé. Nos soixante-huit cas se répartissent ainsi : cinquante-six hommes et douze femmes.

Tous les auteurs, d'ailleurs, s'accordent sur ce point.

AUTEURS	NOMBRE DE CAS	HOMMES	FEMMES
Prates	85	80	5
Smith 1933	25	23	2
Dairs 1948.....	29	28	1
Tull (en Chine)	134	133	1
Denoix	25	22	3
Guérin	68	56	12

RACE

De la répartition de l'affection entre les diverses races, nous ne pouvons tirer ici aucune conclusion. En effet, à Dakar, la population est surtout de race ouolof, et la majorité des malades appartenait à cette race.

LES FORMES MASSIVES DU CANCER PRIMITIF DU FOIE

Nous allons rapporter deux observations de cancer massif du foie, dont le diagnostic fut soupçonné cliniquement devant une volumineuse hépatomégalie avec cachexie, à évolution rapidement mortelle, et qui fut confirmée anatomiquement par la constatation d'une énorme tumeur envahissant tout le foie dans le cas de la première observation, paraissant distincte du foie dans le second cas, mais adhérant en réalité intimement à l'organe, à l'intérieur d'une capsule de glisson considérablement distendue.

Dans le premier cas, le diagnostic fut facile à établir en raison de la fréquence de cette forme à Dakar. Dans le second cas, au contraire, il fut beaucoup plus délicat à poser.

Nous appuyant sur ces deux observations et sur de nombreuses autres identiques, nous préciserons le diagnostic positif et différentiel du cancer « massif ».

Observation N° 1

Diak . . . Amadou, homme Ouolof de 25 ans, musulman.

Hospitalisé le 30 janvier 1952 pour importante tuméfaction douloureuse de l'hypocondre droit et de l'épigastre, d'apparition récente (deux mois) et de constitution progressive.

Novembre 1951 : Poussée passagère d'ictère. Pas d'antécédents notables. Pas d'éthylisme. Régime alimentaire équilibré.

A l'examen : Sujet peu amaigri : 62 kgs. 1 m. 70. Pouls : 80. T. : 37°4.

Saillie importante soulevant le rebord costal droit, déformant l'épigastre, l'hypocondre droit et la fosse iliaque droite. Il s'agit d'une énorme hépatomégalie.

Surface ferme, lisse, sauf dans la région sus-ombilicale où l'on délimite une voussure de la taille d'une mandarine.

Douleurs à la palpation, la masse est peu mobile avec les mouvements respiratoires. Flèche hépatique 27 cm. Diamètre transversal 30 cm.

Rate palpable.

Pas d'ascite; pas de circulation collatérale; pas d'œdème; pas d'ictère; pas d'hémorragie.

Examens complémentaires :

Gl. R. : 3.500.000. T. S. : 3 minutes. T.C. : 8 minutes. Prothrombine : 80 %.

Urines : Sédiments : 0; Albumine : 0. B.W. négatif.

Galactosurie : 1,20; 1; 0,6; 0,20.

Protides : 80 g. SA/SG : 1,3. Thymol Test : 30 (Verne).

Floculat. : +. Cholestérol : 1,4.

Radio. : Surélévation de la coupole diaphragmatique droite. Mobilité diminuée.

Evolution : Pas d'aggravation pendant un mois. Appétit satisfaisant, pesanteur dans la partie droite de l'abdomen.

Début mars, rapidement, altération de l'état général, anorexie totale, amaigrissement considérable en quelques jours.

Parallèlement on note : augmentation très nette du volume du foie (flèche 29 cm. le 4 mars). Sa surface devient irrégulière. Il est très douloureux spontanément et à la pression.

Le malade meurt le 17 mars, après quinze jours de cachexie progressive.

Autopsie : Petite suffusion hémorragique dans le péritoine.

Prédominance de l'hypertrophie du lobe droit, surface mamelonnée. La voussure épigastrique est nettement visible; elle tranche par sa coloration blanchâtre sur le reste du foie qui est d'un brun grisâtre.

A la coupe : Le tissu hépatique n'est plus reconnaissable. Il est remplacé au niveau du lobe droit par une énorme masse jaunâtre tatouée de zones de couleur rosée, friable dans la

profondeur, plus ferme en surface. Le gros nodule épigastrique est rempli de caséum.

Donc dans tout le lobe droit, présence d'un cancer massif.

Par contre les coupes systématiques révèlent à gauche de la partie médiane, la présence de nodules intra-hépatiques séparés de l'énorme masse initiale par du tissu peu modifié en apparence. Il semble s'agit là, non d'une extension du processus primitif mais bien de métastases intrahépatiques.

Par ailleurs :

— Pédicule hépatique libre.

— Pancréas petit, jaune, dur, scléreux.

Rate : 750 gr.

— Les autres organes sont normaux. Pas de métastases.

Examen histologique :

1. *Foie :* Hépatome malin trabéculaire.

En zone non tumorale, le parenchyme témoigne d'une hyperplasie de ses formations conjonctives et de sa trame réticulaire intralobulaire, mais on ne peut guère parler ici que de pré-cirrhose, aucune ébauche de nodules n'étant constituée.

2. *Pancréas :* Atresie marquée de la glande exocrine.

Nombreux foyers de cyto-steato-nécrose.

3. *Poumon :* Nodules épithéliomateux métastatiques dont la constitution est typique d'un hépatome malin hépato-glandulaire trabéculaire.

Autour de ces nodules, la trame pulmonaire se condense discrètement mais n'adhère guère au tissu épithéliomateux (ce qui explique l'énucléation facile des nodules ?).

Observation N° 2

Ka Ousmane, homme de race Peuhl, 37 ans.

Hospitalisé le 27 février 1952 pour tuméfaction douloureuse de la partie droite de l'abdomen.

Début : Six mois auparavant par un syndrome douloureux de l'hypocondre droit.

Octobre 1951 : Apparition d'une tuméfaction dans l'hypocondre droit. Douleurs plus violentes.

Puis progressivement : Augmentation du volume de la tumeur, anorexie marquée, amaigrissement, nausées, constipation.

Février 1952 : Disparition des douleurs au niveau de la tuméfaction, asthénie, amaigrissement considérable, oligurie.

Antécédents : Un an auparavant, épisode urinaire avec douleurs à la miction, oligurie, hématurie.

Examen : Sujet très amaigri, 57 kgs. 1m. 76. Pouls : 70. T. : 37°. T.A. : 11-5.

Volumineuse tuméfaction déformant toute la partie droite de l'abdomen, atteignant en bas l'épine iliaque antéro-supérieure : il s'agit en réalité d'un gros foie séparé d'une masse sous-ajacente par un sillon.

1. Le gros foie : limite supérieure de matité : 6e côte. Son bord inférieur est à quatre travers de doigt au dessous du gril costal. Il est peu mobile, non douloureux à la palpation, sa surface est lisse, régulière, ferme. Flèche 18 cm.

2. Au-dessous du foie, et nettement séparé de lui par un sillon, se trouve la seconde masse, sans doute aussi hépatique. Elle atteint, en bas, l'épine iliaque antéro-supérieure, en dedans la ligne médiane; en arrière elle donne le contact lombaire. De consistance régulière, elle est ferme, légèrement mobile indépendamment du foie, non douloureuse.

Hauteur : 16 cm.

De nombreux examens furent pratiqués chez ce malade :

Sang : Hb. : 90 %. Globules rouges : 2.760.000. Globules blancs : 7.200. Urée : 0,20. B.W. : +.

Urines : Sédiments : 0; Albumine : 0; Chlorures : 5,9 ‰.

Epreuves hépatiques : Thymol Test : 50. Protides totaux : 75 gr. Rapport SA/SG : 1,72. Cholestérol : 1,5. Rapport Estérifié Total : 0,4. Gros : 0,6. Galactosuries : 1,10, 0,90, 0,70, 0,60.

De nombreux examens radiologiques furent pratiqués.

Urographie intraveineuse : Injection des deux bassinets qui sont de dimensions normales. Rein droit en situation haute ayant subi une rotation sur son axe sous l'influence possible de la tumeur abdominale. Morphologie normale des cavités pyélo-calicielles.

Lavement baryté : Les colons s'injectent bien. Pas d'altération pariétale. La tumeur abdominale refoule le transverse vers la gauche et la partie droite de ce segment contourne le bord inférieur de la tumeur.

Repas baryté : Estomac : Déformation de la cavité gastrique par la tumeur abdominale.

Poumons : Importante ascension de l'hémicoupole diaphragmatique droite par l'hépatomégalie. Pas d'image de métastases.

Vésicules : Pas d'opacification du cholécyste après tétraïode.

Cliniquement, la tumeur sous-hépatique posait un difficile problème en raison d'un contact lombaire, d'antécédents rénaux, etc... L'hypothèse d'un point de départ rénal était à envisager.

En réalité, les examens radiologiques nous permettaient de rattacher au foie cette tuméfaction anormale.

Evolution : Quinze jours plus tard : Augmentation de volume dans le sens latéral. Le sillon se comble, les deux tumeurs se soudent. Le malade ne peut plus s'asseoir, ni bientôt se mouvoir. Amaigrissement considérable.

Mort le *6 mars.*

Autopsie : Foie : Déborde le gril costal de 12 cm. dans le creux épigastrique, de 4 cm. dans l'hypocondre droit.

Dans le thorax, son bord supérieur atteint la quatrième côte.

Hauteur : 18 cm. Dimensions transversales : 34 cm.

Couleur : rouge brunâtre, truffé de nombreux nodules jaunâtres ou roses, allant de la taille d'une noisette à celle d'une noix.

Consistance : ferme.

Au-dessous du foie, et faisant corps avec lui, est appendue une énorme masse oblongue qui atteint en bas l'arcade crurale, refoule à gauche de la ligne médiane toute la masse intestinale et adhère en arrière à la paroi postérieure. Aspect très différent de celui du foie : Coloration jaunâtre uniforme. Surface mamelonnée, enveloppée dans la capsule de glisson.

Consistance ferme, sauf au pôle inférieur où le tissus est mou.

Le tout est très adhérent aux organes voisins. Le diaphragme et le rein droit en particulier sont très difficiles à détacher. Poids : 7 kg. 650.

A la coupe verticale :

Partie supérieure : Foie « nougat » ou mieux, foie « pudding ». Tissu hépatique rouge vineux, truffé de nodules blanc-jaunâtres, tantôt indurés, tantôt plus mous. Certains contiennent une substance comparable à du caséum. Quelques nodules hémorragiques.

Partie inférieure : Aspect blanc-jaunâtre, encéphaloïde dans toute son étendue avec, au pôle inférieur, un foyer de nécrobiose de la taille d'une mandarine, contenant une matière pseudo-caséeuse et hémorragique.

Examen histologique :

1. *Foie :* Epithélioma hépatoglandulaire sur foie de cirrhose. L'extraordinaire abondance des atypies cellulaires, et surtout des images épithéliomateuses plasmodiales, sont les caractères dominants du tissu néoformé dont la croissance rapide aboutit à la constitution de vastes plages nécrobiotiques.

2. *Pancréas :* Congestion et œdème interstitiel. Hypotrophie de la glande exocrine. Ilôts subnormaux.

3. *Rate :* de cirrhose, congestive avec hyperplasie fibreuse et réticulaire.

4. *Poumon :* Parenchyme congestif faisant des suffusions hémorragiques au contact d'un foyer métastatique qui reproduit très fidèlement la tumeur initiale avec sa tendance évolutive plasmodiale.

DIAGNOSTIC POSITIF

Les manifestations fonctionnelles qui amènent le malade à consulter sont variables.

1° Le signe le plus fréquent est la douleur.

Bien souvent, il ne s'agit que d'une simple sensation de pesanteur; la tumeur est profonde. Le foie n'est douloureux que tardivement, quand la périhépatite est importante.

Parfois, la douleur est intense. Elle siège dans l'hypocondre droit ou le creux épigastrique. Elle peut présenter des irradiations scapulaires, survenir par crises paroxystiques très pénibles, parfois syncopales (trois cas). On a voulu voir là, soit la traduction d'hémorragies intrahépatiques, soit la résultante de phénomènes de distension de la capsule lors de l'augmentation rapide du volume du foie.

2° Les troubles digestifs : anorexie, vomissements, nausées existaient dans 25 % des cas; ils sont habituellement peu intenses.

3° L'asthénie est un signe constant. Elle n'est pas très précoce; son apparition correspond à la date de l'hospitalisation, en moyenne trois mois après le début apparent de la maladie, elle est de mauvais augure et s'accentue rapidement. Dans certains cas, ainsi que Berman le fait remarquer, cette asthénie apparaît rapidement, peu de jours avant la mort, et l'autopsie révèle cependant un cancer massif envahissant la plus grande partie du foie, ayant évolué apparemment depuis très longtemps.

4° L'amaigrissement accompagne l'asthénie. Au début, la maladie est bien supportée; le poids se maintient. Puis soudain, à partir d'une date que l'on peut préciser tellement le phénomène est net, l'amaigrissement survient et aboutit rapidement à la cachexie. Il semble qu'il y ait une quantité minima de parenchyme hépatique sain indispensable, un seuil, au-dessous duquel les métabolismes ne sont plus assurés. Du jour au lendemain, ce seuil est franchi, les phénomènes toxiques dûs à la tumeur ajoutent leurs méfaits.

5° Les métastases sont exceptionnellement la première

manifestation clinique du cancer primitif du foie. Un seul cas parmi nos observations, cas de BERGERET et NAVARRANE (malade hospitalisé pour tumeur de l'humérus).

Les hémorragies n'ont été le motif de l'hospitalisation que dans deux cas (obs. N° 16 et 21).

Nous n'avons jamais observé de prurit.

Les signes physiques :

Le gros foie est le signe majeur. Son augmentation de volume aux examens successifs est un caractère essentiel (98 % des cas). Le cancer primitif du foie est l'affection qui donne les plus grosses hépatomégalies (flèche 40 cm. dans notre obs. N° 2). Le plus souvent, on observe une volumineuse voussure déformant l'hypocondre et le flanc droits, mais le point le plus saillant siège dans le creux épigastrique. C'est également en ce point que l'augmentation sera la plus rapide, aboutissant à ces voussures qui donnent quelquefois l'impression d'un abcès.

Dans deux cas, le foie dépassait à peine les fausses côtes, mais remontait très haut dans le thorax, refoulant complètement le poumon jusqu'à son sommet. La radioscopie, en montrant une coupole diaphragmatique mobile au-dessus de la tumeur, signait la nature hépatique de celle-ci, ce qui éliminait l'hypothèse de cancer du poumon. PAYET, CAMAIN et SENTILHES ont insisté sur les difficutés de diagnostic de ces formes endothoraciques du cancer primitif du foie.

Dans six cas, la limite supérieure remontait jusqu'au quatrième espace intercostal.

La surface du foie est ferme, souvent déformée par de gros nodules surtout sensibles au niveau de son bord inférieur. Dans 25 % des cas, on trouve des voussures donnant l'impression de fluctuation et faisant penser à des zones en voie d'abcédation.

Douleur : Le foie est sensible à la palpation dans presque tous les cas. Aux premiers stades de la maladie, la

douleur est légère, mais elle s'accentue rapidement, immobilisant le malade et interdisant même la palpation.

D'autres signes peuvent accompagner cette tumeur hépatique.

Ictère : Sept cas sur vingt et un.

Au début de la maladie, il est rare que le patient présente un ictère (2 cas sur 21), mais c'est à la période d'état qu'on le rencontre. Il est habituellement léger, avec présence de sels et de pigments biliaires en quantité modérée dans les urines. Les matières demeurent colorées. L'apparition de l'ictère serait un indice de mort prochaine. On est tenté de penser qu'il y a une relation entre l'intensité de la jaunisse et le degré d'envahissement du parenchyme hépatique par la tumeur. Il n'en est rien, car il est des cas où l'anatomie révèle un envahissement total du foie par le néoplame, ceci chez des sujets qui n'avaient présenté aucun ictère (obs. 1, 7, 18).

Peut-être peut-on penser à des poussées d'hépatite ictérigène terminales.

L'ascite est exceptionnelle dans ces formes massives du cancer primitif (2 cas sur 21), encore s'agissait-il d'ascite modérée, teintée de sang. Elle est due à la gêne apportée à la circulation porte par un processus cirrhotique surajouté dans l'obs. 6-8, et probablement à la simple gêne mécanique due à la tumeur dans le cas 3, où il s'agissait d'un cancer en amande avec une coque de tissu hépatique sain autour du néoplasme.

Quant à la présence du sang dans la cavité péritonéale, on invoque pour l'expliquer, l'hémorragie d'un nodule cancéreux extériorisé à la surface du foie ou métastasé dans le péritoine.

La circulation collatérale faisait défaut dans la plupart de nos observations.

Les œdèmes des membres inférieurs existaient dans six cas. Ils étaient discrets, et il est difficile de dire s'ils étaient

la traduction d'une gêne apportée à la circulation dans la veine cave par la masse de la tumeur, ou s'ils avaient une origine hépatique ou cachectique banale (anémie).

L'anémie fut constatée douze fois sur vingt et une. Parmi les malades présentant des œdèmes des membres inférieurs, quatre étaient en même temps atteints d'une anémie importante au-dessous de 3.800.000 :

3.000.000 à 3.800.000	4 cas
2.000.000 à 3.000.000	4 cas
1.000.000 à 2.000.000	3 cas

Le taux d'Hb variait de 20 à 80 %.

On ne peut pas tirer de conclusions valable de ces constatations, car à Dakar, les anémies sont très fréquentes et ont souvent pour cause un pluriparasitisme intestinal important.

Les hémorragies : Ce sont des complications rares de ces formes de cancer (2 cas seulement). Dans un seul cas elles furent importantes (épistaxis plus hématémèse). Ce sujet avait un Mac Lagan à 150.

Un dernier caractère clinique sur lequel nous voulons insister est la relative fréquence de la *fièvre :* six cas sur vingt et un. Dans cinq cas, il s'agissait d'une hyperthermie modérée, la température oscillant entre 37°5 et 38° pendant une durée de deux mois environ. Dans un autre cas (obs. 4), la température très élevée : 39°, l'aspect du foie, faisaient penser à un abcès du foie. Nous y reviendrons plus loin.

Enfin, les tests d'insuffisance hépatique sont souvent normaux ou subnormaux. Dans nos observations, c'est la réaction de floculation, ou thymol-test, qui a été utilisée comme examen de routine. Mais cette réaction est difficile à interpréter. En effet, chez l'Africain, elle donne des chiffres fortement augmentés et nous avons coutume de la considérer comme normale jusqu'à 40 Unités Vernes. Dans les grandes insuffisances hépatiques, nous trouvons fréquemment des chiffres supérieurs à 120 Unités Vernes.

Ceci étant dit, nous pouvons conclure que sur nos onze réaction de thymol-test pratiquées, quatre seulement traduisaient une insuffisance hépatique notable.

L'évolution de cette forme de cancer est particulièrement rapide. Les malades viennent consulter trois à six mois après l'apparition du premier symptôme, qui se situe fréquemment au moment de l' « hivernage ». S'il est difficile de préciser la durée de la période de latence relative, on peut affirmer par contre, que jamais la durée d'hospitalisation n'excède trois mois. Comme dans les deux observations rapportées, le malade est emporté en un ou deux mois.

Au cours de cette évolution, il faut signaler la constance de l'augmentation du volume du foie. Aux examens successifs, on note l'abaissement de son bord inférieur, la déformation rapide de la paroi abdominale, qui devient parfois chaude, presque succulente et très sensible.

Ce foie est de plus en plus irrégulier; il se fixe dans l'hypocondre droit : les douleurs immobilisent le malade au lit. L'amaigrissement devient considérable. L'asthénie augmente, la mort survient rapidement.

Les métastases de ces cancers primitifs peuvent intéresser, soit le foie, soit un autre organe.

Les métastases intra-hépatiques sont assez fréquentes. Elles sont dues à la colonisation, à distance de la tumeur originelle, de cellules cancéreuses transportées par les vaisseaux portes ou sus-hépatiques, et se manifestent dans le foie sous forme de nombreux nodules apparaissant parfois à la surface du foie ou étant découverts sur les coupes systématiques et réalisant alors l'aspect du foie « pudding » dont nous avons déjà parlé.

Ces nodules n'ont ni le même aspect, ni la même taille,

car ils ne sont pas tous au même degré de maturation. On a pu se demander parfois s'ils n'étaient pas tout simplement eux-mêmes de petits cancers nés sur place, indépendamment les uns des autres, le processus néoplasique s'étant déclenché en différents points du parenchyme hépatique, simultanément ou non. Ce processus paraît vrai dans le cas du cancer développé sur une cirrhose; cependant, il est difficile de l'admettre lorsqu'il s'agit d'un cancer en amande par exemple, où le tissu hépatique non tumoral est sain.

Les autres organes sont rarement le siège de métastases.

Le poumon fait exception (quatre métastases pulmonaires sur nos vingt et un cas). Cliniquement, le diagnostic est rarement fait, car les nodules sont petits. A l'autopsie, on trouve habituellement les noyaux métastatiques au niveau des bases pulmonaires, sous forme de petites masses brunâtres de la taille d'une noisette, fermes et alors énucléables, ou bien molles et se désagrégeant à la pression.

Certains auteurs estiment que l'examen histologique systématique du poumon révélerait des métastases dans la quasi-totalité des cas.

Dans une de nos observation (obs. N° 9) existait une métastase surrénale macroscopiquement visible.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel comprend deux étapes :

A) Apporter la preuve que la tumeur abdominale est bien un gros foie.

Il convient donc d'éliminer, comme dans le cas rapporté au début de ce chapitre, l'hypothèse d'une tumeur colique, gastrique, vésiculaire, rénale ou surrénale, pararénale, pancréatique, etc... Pour ce faire, nous aurons recours à différents modes d'exploration parmi lesquels les examens radiologiques seront des plus utiles.

B) Rechercher la nature de l'hépatomégalie. La ponction biopsique du foie apporte seule la certitude.

Il faudra discuter pour l'éliminer.

1° *Le cancer secondaire du foie :* Il est bien moins fréquent à Dakar et en Afrique en général que le cancer primitif, à l'inverse des races blanches, chez lesquelles Orth le trouve quarante fois plus fréquent et Smith vingt-cinq fois.

Le cancer secondaire présente un plus grand nombre de tumeurs à la surface. Son augmentation de volume est bien moins importante; on n'observe jamais ces volumineuses hépatomégalies dont nous avons parlé.

L'ictère est plus fréquent. L'altération de l'état général et en particulier l'amaigrissement est plus précoce, mais son évolution est moins rapide. Enfin, on trouve à distance la tumeur originelle : appareil digestif, utérus, sein, rein, prostate, corps thyroïde, ovaire, etc...

2° *La cirrhose hypertrophique :* La tuméfaction hépatique est en général uniforme. Il y a souvent une ascite abondante. L'ictère est fréquent, intermittent. L'amaigrissement et la douleur ne sont pas si prononcés; enfin et surtout, on n'assiste pas à l'augmentation de volume de la tumeur dans d'aussi grandes proportions que dans le cancer.

Cependant, on peut avoir des cirrhoses douloureuses hypertrophiques non ascitiques.

3° *La syphilis hépatique :* Le début de la maladie est aussi insidieux, mais le foie n'atteint pas le volume de celui du cancer; son évolution est loin d'être aussi rapide. Il est plus dur et beaucoup moins sensible. Les nodules de la surface sont plus petits et plus fermes. Le foie est ficelé.

A Dakar, les réactions sérologiques de la spécificité ne sont d'aucun secours, car la syphilis est trop fréquente. Des réactions négatives l'éliminent; les positives n'apportent aucun élément au diagnostic.

4° *Le paludisme* viscéral évolutif peut donner une hépatomégalie douloureuse. L'anamnèse, la périodicité des accès palustres, la fièvre intermittente, la splénomégalie, l'examen du sang et la réponse au traitement aideront au diagnostic.

5° *Les tumeurs bénignes* sont souvent difficiles à différencier du cancer, d'autant plus que celui-ci, comme nous l'avons vu, peut demeurer latent jusqu'au dernier stade de la maladie.

Au début, l'affection présente les mêmes signes : pesanteur de l'épigastre, troubles digestifs discrets, vomissements, augmentation progressive du volume du foie. Mais l'évolution est plus lente et s'étend sur des mois et des années; la douleur du foie est bien moins grande, l'asthénie et l'amaigrissement sont moins importants; ascite, ictère, anémie, température, œdèmes périphériques sont absents. Malgré tout, c'est la biopsie hépatique seule qui confirmera la bénignité. C'est ainsi que dans notre observation N° 12, nous avons pu envisager un moment le diagnostic d'hépatome bénin pédiculé du foie.

6° *Le kyste intra-hépatique* peut aussi poser un problème diagnostic.

7° *La tuberculose abdominale* peut comporter un gros foie, une fonte musculaire importante et une température élevée. Mais l'ascite est fréquente et le liquide est riche en albumine, le diagnostic ne sera pas longtemps hésitant.

8° *L'amylose* sera facile à éliminer, car si elle donne un gros foie, il n'est pas douloureux et s'accroît peu. L'altération de l'état général est très grave, mais l'histoire d'une suppuration chronique lève le doute.

9° *Le sarcome du foie* est très rare, son diagnostic est impossible à poser cliniquement.

On éliminera facilement les splénomégalies cirrhogènes, le syndrome de Banti, les gros foies leucosiques, la maladie de Hodgkin à forme hépatique, etc...

Si, la plupart du temps, le diagnostic du cancer primitif du foie est facile à poser, il est cependant des cas où des erreurs peuvent être commises. Nous voulons parler plus particulièrement des formes fébriles de certains cancers, qui simulent parfois à s'y méprendre des abcès du foie.

Deux observations empruntées au Professeur PAYET permettent d'illustrer ces faits.

1) S. D. Homme Serere, âgé de 20 ans, entre à l'Hôpital Central Africain présentant une volumineuse tuméfaction fluctuante de la région épigastrique droite de la taille de deux poings environ.

Trois semaines auparavant : Diarrhée glairo-sanguinolente, apparition de la tumeur, fièvre par accès intermittents, douleurs.

A son entrée : Selles sanglantes sans amibes; grande asthénie. Tumeur volumineuse de la région épigastrique, nettement fluctuante, douloureuse à la palpation. Température élevée.

Malade évacué en chirurgie avec diagnostic d'abcès du foie collecté.

Intervention : Ascite hémorragique. Cancer du foie.

Autopsie : Cancer primitif du foie multinodulaire avec processus de nécrose aseptique.

Histo-pathologie : Hépatome malin.

2) D. A. Femme Ouolof de 25 ans.

Décembre 1950 : Entrée à l'Hôpital se plaignant de son ventre, d'une toux quinteuse et douloureuse et de fièvre élevée.

A l'examen : Signes d'abcès du foie : Voussure fluctuante douloureuse. Forte douleur à l'ébranlement du foie. Irradiations douloureuses en bretelle. Température à 39° oscillant largement. Polynucléose à 72 %. Subictère.

Selles glaireuses, mais sans amibe ni kyste.

Antécédents : Crises dysentériques.

Traitement Emétinien : Après quatre jours de traitement,

la température redevient normale, la douleur diminue, la malade se sent mieux, mais la tuméfaction épigastrique reste inchangée et le foie n'a pas diminué de volume.

Ponction de l'abcès : Pas de pus.

Ponction biopsique : Hépatome malin.

Autopsie, 9 janvier 1951 : Cancer multinodulaire avec nombreuses zones de nécrose du tissu hépatique nettement limitées par une coque fibreuse complète.

Histo-pathologie : Epithelioma primitif greffé sur une cirrhose à forte tendance nécrotique, et surinfecté.

« Dans ces deux observations, écrit le Professeur Payet, l'intérêt est purement clinique et diagnostique. La notion de formes fébriles du cancer du foie, bien que classique, surtout dans le cancer secondaire, ne prépare pas à la différenciation de formes cliniques aussi trompeuses et allant jusqu'au résultat transitoirement favorable d'un traitement d'épreuve. Nous trouvons une explication anatomique de ces températures : dans les deux cas, nous retrouvons une surinfection d'un cancer qui explique parfaitement les courbes thermiques, et nous semble résoudre, au moins dans ces cas, le problème classique, mais, semble-t--il, un peu artificiel de la fièvre hépatique ou de la fièvre des cancers théoriquement non infectés... Dans nos cas, le cancer est fébrile parce qu'infecté.

« Le mécanisme de ces infections, qu'il serait intéressant de préciser dans d'autres cas, pose des problèmes du rôle du foie dans l'arrêt des migrations microbiennes d'origine intestinale. »

Dans les affections non dysentériques du territoire porte, les complications hépatiques sont l'exception.

« ...On admet en général le rôle d'arrêt du système lymphatique mésentérique, qui, jouant pour les germes de virulence moyenne, ne serait débordé que par des germes extrêmement virulents (appendicites gangréneuses ou par les protozoaires).

« La constatation de nos infections hépatiques, histologiques et même cliniques, au cours des cancers du foie, pouvait amener à conférer au foie lui-même une fonction bactériostatique et même bactériolytique jusqu'alors uniquement attribuée au système lymphatique mésentérique, cette fonction s'ajoutant à la classique fonction antitoxique.

« Ainsi s'expliquerait qu'un foie insuffisant, qu'un foie malade, puisse devenir rapidement un foie infecté, l'infection faisant partie des manifestations normales de la déchéance hépatique... »

Pour montrer que ces cancers fébriles sont bien des cancers infectés, nous nous sommes proposés d'ensemencer des fragments hépatiques prélevés par biopsie. Sous la direction du Docteur KOERBER, nous avons pratiqué, à l'Institut Pasteur de Dakar, sept ensemencements à la fois, en milieu aérobie et anoérobie (Gelose V.F. profonde). Tous nos résultats ont été négatifs sauf dans un cas, où nous avons obtenu le développement d'une culture de levure en milieu aérobie. Il s'agissait peut-être d'une souillure.

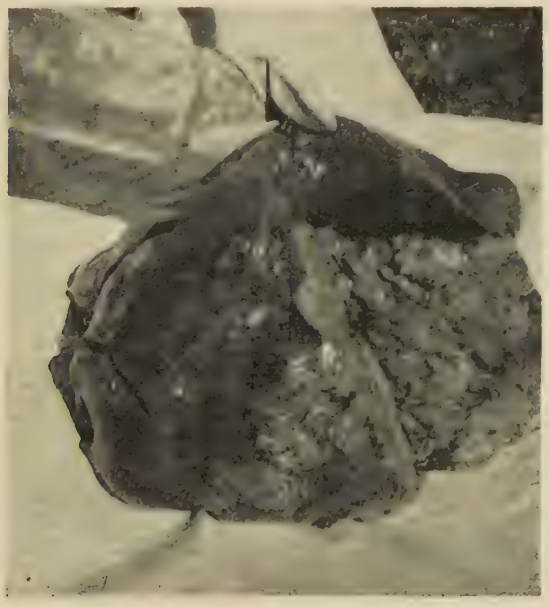
Quoiqu'il en soit, ces quelques recherches sont insuffisantes pour permettre une conclusion quelconque.

POIDS	NOMBRE DE CAS
Plus de 7 kgs.....	2
De 6 à 7 kgs.....	1
De 5 à 6 kgs.....	1
De 4 à 5 kgs.....	3
De 3 à 4 kgs.....	6

ANATOMIE DU CANCER MASSIF

C'est dans cette variété que nous avons rencontré les plus gros foies. De nos vingt et une observations, le poids de la tumeur n'est mentionné que treize fois seulement.

1. Volumineux hépatome développé au dépend de la face inférieure du foie. Nombreuses métastases intrahépatiques. (Obs. N° 2) (Poids : 7 kg. 250).



2. Cancer primitif du foie « en amande ». Plan de clivage net entre la tumeur et la coque de tissu hépatique. (Obs. N° 3).

Le plus gros foie pesait 7 kg. 650. C'est un des plus lourds que l'on connaisse. Le poids moyen était de 4 kg. 400.

— Habituellement, le lobe droit est seul envahi par la tumeur. Nous avons aussi constaté, dans un cas, ce fait curieux déjà noté par Berman : un lobe droit volumineux avec envahissement de la veine porte et intégrité totale du lobe gauche.

— Parfois, les deux lobes sont hypertrophiés.

— Fréquemment, comme dans la deuxième observation rapportée, le cancer naît en une zone limitée de la glande, et se développe considérablement sans la pénétrer.

Cette variété rappelle beaucoup l'adénome solitaire dégénéré.

La surface du foie est régulière, lisse ou granitée, parcourue par des vaisseaux dilatés. Sa couleur est uniformément grisâtre si la tumeur atteint la capsule de glisson, brunâtre si, à la périphérie, existe une coque de parenchyme normal. Les tranches de section sont d'aspects différents dans l'une ou l'autre éventualité.

Dans le premier cas, la tumeur a complètement envahi le tissu hépatique, la tranche est grisâtre, granitée, de consistance cartilagineuse s'il y a cirrhose associée, et présente quelques nodules de nécrose.

Dans le deuxième cas, il existe autour de la tumeur une coque de tissu hépatique d'aspect normal, facilement clivable. Il s'agit alors du véritable cancer en amande.

LES CANCERS PRIMITIFS DU FOIE A FORME DE CIRRHOSE MALIGNE

Ils représentent la majorité des cancers primitifs du foie (36 cas sur 68). Ils sont de diagnostic difficile, surtout au début de leur évolution, car ils se présentent comme d'authentiques cirrhoses. En voici une observation typique :

Observation N° 37

Diak Bousso. Femme Ouolof, 30 ans. Musulmane. Hospitalisée le 26 mars 1952 pour cirrhose.

Début de la maladie : Janvier 1952 : Augmentation du volume de l'abdomen.

Mars : Ictère franc, persistant. Apparition de douleurs dans l'hypocondre droit. Asthénie progressive, amaigrissement important.

Antécédents : Métrorragie abondante au début de la maladie. Pas d'éthylisme. Régime alimentaire sensiblement équilibré.

A l'examen : Femme très amaigrie. Température 37°4.

Ascite importante, pas de circulation collatérale.

Après ponction (évacuation de 5 litres d'un liquide citrin de nature non inflammatoire). Foie débordant de trois travers de doigt le gril costal.

Il est dur, fixé en profondeur, surface lisse, bord inférieur tranchant, irrégulier, légèrement sensible.

Son bord supérieur remonte dans le thorax jusqu'au cinquième espace intercostal. Rate palpable.

Ictère franc. Urines très colorées, riches en pigments et en sels biliaires. Selles colorées.

Pas d'œdème des membres inférieurs.

Cœur : Souffle d'insuffisance mitrale.

Examens complémentaires : Sang : Gl. R. : 3.700.000; Gl. B. : 7.000; Urée : 0,40; B.W. : nég.; Pigments et sels biliaires : + + + ; Thymol Test : 100 U.V.

$$\text{Cholestérol} \frac{\text{estérifié}}{\text{total}} = \frac{0{,}52}{1{,}90} = 0{,}27.$$

Protides totaux : 84 g.; rapport : 0,9; Test de gros : + +.

Galactosurie : élimination étalée.

Liquide d'ascite : albumine 17 %, hématies + + +, leucocytes : +.

Radioscopie : Surélévation de la coupole diaphragmatique droite. Mobilité respiratoire diminuée.

Evolution : Altération rapide de l'état général. Cachexie progressive. Persistance de l'ictère. Reproduction rapide de l'ascite. Augmentation du volume du foie dans le creux épigastrique avec modification de sa surface qui devient irrégulière.

29 mars : Hématémèse peu abondante.

Le liquide d'ascite devient hémorragique.

30 mars : Coma profond. Urée sanguine : 1 g. 20.

1er avril : Mort.

Autopsie : Ouverture du péritoine, élimination du liquide d'ascite, 4 litres 500, jaune très foncé. Foie volumineux. Hauteur : 27 cm. Diamètre transversal : 32 cm. Poids : 4 kg. 100. Le lobe droit est seul hypertrophié. Aspect granité de sa surface qui présente de nombreuses taches, tantôt bleutées, tantôt noirâtres, parfois blanches comme un petit abcès, sur un fond brunâtre par endroit, plus rosé par ailleurs ou encore verdâtre.

Consistance ferme.

Lobe gauche : Taille normale, uniformément brun, d'aspect cirrhotique banal.

Le pédicule hépatique est envahi par une tumeur qui a la forme et la consistance d'un boudin et s'étend du hile du foie au pancréas, qu'elle a tendance à envahir. Il s'agit de la veine

porte dont toute la lumière est occupée par un tissu brunâtre, friable, mal organisé, représentant probablement un envahissement tumoral du vaisseau à partir du foie.

A la coupe :

Lobe droit complètement envahi par le tissu pathologique brun verdâtre sur la plus grande étendue, mais parsemé de nombreux foyers jaunâtres nécrobiotiques et de quelques noyaux hémorragiques.

Lobe gauche : Brun foncé, d'aspect scléreux. Vésicule, rate normales.

Examen histologique : Les petits nodules de ce foie de cirrhose décompensée sont occupés dans la proportion d'environ un sur deux par du tissu épithéliomateux à ordonnancement endocrine, surtout trabéculaire d'origine hépatoglandulaire d'apport métastatique ou de génèse locale. La congestion est intense et va jusqu'à créer de vastes plages hémorragiques.

En conclusion, ce cancer primitif du foie s'était présenté, au début, comme une cirrhose grave, rapidement évolutive. Le néoplasme occupait exclusivement le lobe droit et envahissait la veine porte. Histologiquement, il s'agissait d'un cancer sur cirrhose.

Les autres observations que nous possédons sont sensiblement superposables à celle-ci.

Le malade entre à l'hôpital avec le diagnostic de cirrhose. L'ascite est constante, modérée le plus souvent, elle peut être abondante. Les œdèmes des membres inférieurs sont présents dans la moitié des cas. Le foie est petit (10 %) ou, plus souvent, hypertrophié. Sa surface est régulière, ferme. Il est insensible.

Il y a une splénomégalie.

Le subictère est inconstant (21 cas).

Les troubles digestifs peu accentués : anorexie, nausées et vomissements manquent fréquemment.

Cependant, l'état général est altéré; l'anémie est habituelle, ainsi que l'asthénie. Les tests d'insuffisance hépa-

tique sont au complet : la galactosurie provoquée donne une élimination étalée; le cholestérol, bien que rarement abaissé, présente une baisse de son rapport estérifié-total.

Le rapport $\frac{\text{Alb.}}{\text{Glob.}}$ descend au-desosus de l'unité. Le thymol-test est augmenté dans de très fortes proportions (70 à 200 Unités Verne).

Les troubles de la crase sanguine sont constants.

En somme, tous les signes d'une cirrhose banale atrophique ou hypertrophique sont réunis.

La maladie évolue sans aggravation notable pendant quelques semaines ou quelques mois, puis brusquement, en trois ou quatre jours, des signes de gravité vont apparaître, qui devront faire envisager le diagnostic de cancer hépatique et qui vont conduire très rapidement le malade à la mort.

C'est avant tout une altération de l'état général, la fonte musculaire s'accentue de jour en jour (le malade peut perdre 10 kg. en quinze jours), l'anorexie devient totale. En trois semaines un mois, le malade devient un grabataire incapable de tout mouvement.

Parallèlement, un ictère s'installe, qui augmente progressivement d'intensité, mais peut s'atténuer à la période terminale. Des hémorragies apparaissent (30 % des cas).

L'ascite se reproduit rapidement, la constatation du liquide hémorragique est un signe majeur et doit faire soupçonner, dans tous les cas, la dégénérescence maligne.

Le foie augmente de volume, il devient dur, irrégulier, bosselé, figé aux mouvements respiratoires, et surtout il devient douloureux, à tel point qu'il interdit la palpation.

A partir de ce stade, l'évolution de la maladie est extrêmement rapide vers la mort. Dans aucun cas, les délais n'ont excédé un mois.

La mort survient dans la cachexie complète ou dans le coma hépatique, dans un syndrome d'ictère grave avec

ictère, néphrite, hémorragie et troubles nerveux (trois cas); la mort fut, dans deux cas, le fait d'une hémorragie foudroyante intrapéritonéale.

Au terme de ce rapide aperçu clinique, nous arrivons aux mêmes conclusions que Bergeret, donnant comme critère clinique de la dégénérescence maligne d'une cirrhose, la rapide apparition de l'ictère et de l'ascite, leur accroissement subit; les hémorragies digestives, la douleur qui devient permanente, l'altération rapide de l'état général. Nous y ajouterons la transformation hémorragique d'une ascite antérieurement banale et les modifications de l'hépatomégalie.

Aux premiers stades de la maladie, le diagnostic est impossible à faire. Le cancer du foie ne se distingue en rien, cliniquement, d'une cirrhose hypertrophique ou atrophique. C'est son stade latent, et seule une ponction biopsique du foie peut affirmer la néoplasie, si le hasard veut qu'elle intéresse un foyer de cirrhose en voie de dégénérescence, car à ce moment-là, les zones tumorales sont rares.

Le malade peut mourrir comme un cirrhotique, sans que jamais le cancer ne soit soupçonné, et seul l'examen histologique saisira les premiers stades de la cancérisation sur des foies cliniquement étiquetés cirrhotiques. Enfin, nous sommes persuadé que des examens histologiques systématiques du foie, pratiqués chez des sujets morts d'affections non hépatiques, révéleraient parfois la présence d'hépatomes malins. (Berman rapporte sept cas de cancer découverts ainsi à l'autopsie, les malades ayant été traités : six pour pneumonie et un pour néphrite aiguë; Pyrie en relève quatre cas.)

Ces remarques nous amènent à penser que le cancer primitif du foie demeure latent pendant une très grande période. Quand nous voyons les malades à l'hôpital, c'est à un stade fort avancé déjà d'une affection qui évolue peut-être depuis des années. Il serait intéressant d'exami-

ner méthodiquement des foies de sujets de tout âge, de faire en quelque sorte un film hépatique se déroulant depuis la naissance jusqu'à un âge avancé; nous serions probablement frappés de la rareté du foie normal chez l'Africain, et nous pourrions mieux saisir les phénomènes qui le conduisent à la cirrhose, puis au cancer.

A la période d'état, il faut éliminer le diagnostic de cirrhose maligne. Nous avons vu les signes qui permettaient de soupçonner le cancer. Or, parmi eux, l'ictère, le syndrome hémorragique, l'altération de l'état général sont communs aux deux affections, et sans vouloir leur enlever toute valeur, nous estimons que les signes locaux ont plus d'importance : il y a cancer lorsque le foie augmente rapidement de volume, lorsqu'il devient dur, irrégulier, fixé et douloureux, lorsque, en regard de la tumeur, les téguments prennent un aspect inflammatoire. Enfin, la grande rapidité de l'évolution est aussi en faveur du néoplasme, car en Afrique, contrairement à ce que certains auteurs ont observé en France, la véritable cirrhose évolue de façon beaucoup plus latente et lente.

Les autres hépatomégalies ne causent, pour ainsi dire, jamais d'erreurs de diagnostic dans les cas typiques.

Les formes atypiques peuvent poser les mêmes problèmes que ceux envisagés précédemment, lors de l'étude des diagnostics des cancers massifs, mais ici, la notion de cirrhose préexistante met sur la voie.

La forme fébrile aiguë est rare. La température est, ici, d'apparition tardive, elle est peu élevée et apparaît avec la cachexie.

La forme à début brutal, lié à une hémorragie intrapéritonéale par rupture de la veine porte, ne reste d'interprétation difficile que dans les cas où la cirrhose est inconnue.

En somme, nous pouvons conclure que le diagnostic de cette forme de néoplasme primitif du foie est facile, à condition que le cancer soit extériorisé cliniquement. Dans

ce cas, c'est bien lui qui occupe la première place dans le tableau clinique; c'est lui qui va évoluer rapidement, c'est lui qui va entraîner la mort du malade.

Au contraire, dans les formes latentes, le diagnostic clinique est impossible à établir, même pour un médecin averti, dans une région où cette forme de cancer est fréquente. Seule la biopsie l'impose. Dans ce cas, c'est la cirrhose qui est au premier plan de la scène. Le malade peut mourir de sa cirrhose si le cancer, qui n'est alors qu'un phénomène surajouté et contingent, n'a pas le temps de prendre la première place dans le tableau clinique.

Il semble bien que chaque forme ait une potentialité évolutive particulière. Ces degrés dans la malignité traduisent-ils une diversité de nature du processus cancérigène ?

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les aspects anatomiques de cette forme de cancer primitif du foie sont très variés, nous schématiserons en distinguant trois types :

1° *La forme globale :* Le cancer se substitue massivement à toute la cirrhose.

2° *La forme à point de départ unique* où la néoplasie se développe exclusivement à partir d'une région limitée du foie pour s'étendre par la suite.

3° *La forme multiloculaire,* dans laquelle le cancer se présente en plages disséminées dans le foie.

1° La forme globale :

Toute la masse du foie est néoplasique, ou tout au moins un lobe (le lobe droit essentiellement).

Le foie est toujours hypertrophié. Son poids varie, dans nos observations, de 2 kg. 750 à 4 kg. 100.

Il est de couleur blanc-grisâtre presqu'uniforme. Mame-

lonné, mais lisse, il peut présenter parfoie des gros foyers de nécrose où le doigt pénètre quand on veut cliver les adhérences, diaphragmatiques par exemple. Il crisse sous le couteau et la tranche apparaît blanchâtre, lardacée, cérébriforme quelquefois.

La masse est ferme sur la plus grande étendue, mais on peut trouver de gros nodules de nécrose remplis d'un tissu jaunâtre et friable.

A la périphérie, on ne trouve aucune trace de tissu hépatique sain ou cirrhotique. On est très loin du cancer en amande.

Le lobe gauche peut être épargné par le processus tumoral et garder un aspect cirrhotique banal, mais le plus souvent, comme dans notre observation rapportée plus haut, il est le siège de petites métastases parties du lobe droit.

2° **Forme à point de départ unique :**

Ici, la tumeur prend naissance en un seul point du tissu hépatique et augmente de volume. Le foie comprend alors deux zones d'aspects différents, d'une part la tumeur, de couleur grisâtre, semblable à ce que nous avons décrit plus haut; d'autre part, le foie brunâtre, cirrhotique. Les coupes faites à des niveaux différents permettent de suivre la transition. En s'éloignant de la tumeur, les surfaces vont prendre un aspect en « tranche napolitaine » par juxtaposition du tissu tumoral grisâtre et du tissu hépatique brunâtre. Plus loin encore, les coupes vont gagner en tissu cirrhotique ce qu'elles perdent en tissu tumoral. Bientôt, nous n'aurons plus que du foie cirrhotique parsemé ou non de nodules blanc-jaunâtres.

C'est dans ces deux formes *globales* et *en foyer* que nous avons rencontré l'envahissement de la veine porte et de la veine cave inférieure (deux cas).

3° **La forme multiloculaire :**

On la rencontre plus rarement. Elle se voit aussi bien dans des foies hypertrophiés que dans les foies scléro-

atrophiques. La surface de la glande est tourmentée, brunâtre, grisâtre ou verdâtre. Elle est ferme, mais de consistance irrégulière. A la coupe, on a le foie « nougat » : le tissu hépatique, apparemment cirrhotique, est truffé de nodules paraissant à des stades différents d'évolution.

Toutes les tranches ont le même aspect, on ne trouve pas de masse tumorale pouvant représenter le cancer originel. D'ailleurs, il n'est pas évident que ces différents nodules soient des métastases intra-hépatiques d'un nodule plus ancien. Ils sont peut-être le résultat de dégénérescences pluricentriques, chaque nodule trouvant sur place sa raison d'être. Les métastases, dans ces cas-là, sont rares. Tous les intermédiaires peuvent se rencontrer entre ces trois types de description. Anatomiquement parlant, cette dernière forme décrite est tout près de celle dont nous allons maintenant parler, *la forme nodulaire*.

CANCER DU FOIE A FORME NODULAIRE

C'est avant tout l'aspect du foie, truffé de gros nodules, qui permet d'individualiser cette forme de cancer (onze de nos soixante-huit cas).

Observation N° 58.

Mak Diop, homme Ouolof de 19 ans, hospitalisé le 3 mars 1952 pour tumeur de l'hypocondre droit.

Début : Un mois auparavant, par douleurs épigastriques, puis apparition de la tumeur qui augmente progressivement de volume. La veille de l'hospitalisation : diarrhée, nausées, température élevée.

Examen : Sujet légèrement amaigri, état général médiocre. Volumineuse voussure épigastrique dont le pôle inférieur est à deux travers de doigt au-dessus de l'ombilic. Il s'agit d'une hépatomégalie. Le foie déborde le gril costal de 4 cm. dans l'hypocondre droit; surface très irrégulière, bosselée, présentant un grand nombre de nodules allant de la taille d'une noisette à celle d'une orange. Foie dur, très douloureux. Pas d'ascite, pas d'ictère, pas de circulation collatérale.

Evolution : Le malade maigrit à vue d'œil les jours suivants. Asthénie profonde.

Augmentation rapide du volume du foie, qui devient de plus en plus douloureux. Modification de sa surface. Certains nodules grossissent. La voussure épigastrique se réchauffe et devient pseudo-fluctuante.

Une semaine après l'entrée : diarrhée incoercible, ictère franc qui fonce rapidement; léger œdème des membres inférieurs.

La mort survient le douzième jour de l'hospitalisation dans la cachexie.

Anatomie : Gros foie, 3 kg. 400.

Les deux lobes hypertrophiés, couleur gris-verdâtre, surface marronnée. Multiples nodules jaunâtres de taille variable, tantôt durs, tantôt pseudo-fluctuants, d'aspect anthracoïde.

A la coupe : ces nodules blanc-jaunâtres occupent la grande partie du foie. Ils sont tantôt confluents, tantôt séparés les uns des autres par du tissu hépatique. Un certain nombre d'entre eux présentent la particularité d'être énucléables. Le nodule néoplasique est alors séparé du parenchyme hépatique par une mince coque de tissu scléreux. Les plus gros sont remplis de caséum. Les deux lobes sont pareillement intéressés.

Rate 750 grs.

Pancréas dur, scléreux, jaunâtre.

Métastases pulmonaires sous forme de deux granulations de la taille d'une noisette au niveau de la base droite. Ces métastases sont, elles aussi, faciles à énucléer, le tissu néoplasique ne pénètre pas dans le parenchyme pulmonaire.

Examen histologique : Epithélioma primitif hépato-glandulaire. Aspect de foie endocrine avec massifs ou travées de cellules néoplasiques centrés ou non par des amas d'éléments nécrobiotiques et séparés les uns des autres par de larges capillaires de type embryonnaire. Les deux aspects de genèse locale et de métastase par embolie vasculaire sont observés. La tumeur se développe sur un foie de cirrhose décompensée.

Conclusion. — Ici encore, nous sommes en présence d'une hépatomégalie rapidement évolutive.

Cliniquement, la maladie se présente comme dans le cas du cancer massif : période de latence avec quelques signes digestifs, puis douleurs hépatiques et augmentation du volume du foie.

Ascite, ictère, circulation collatérale, œdèmes des membres inférieurs sont peu fréquents et tardifs. Les différences tiennent à l'aspect du foie : l'irrégularité de sa surface, qui est parsemée de nodules de taille variable, fréquemment confluents. Les plus gros d'entr'eux atteignent

la taille d'une orange. Ils viennent saillir sous les téguments, perdent leur consistance ferme pour devenir pseudo-fluctuants, chauds, très douloureux, et faire ainsi penser à un abcès du foie.

L'évolution est toujours rapide comme dans notre observation. Localement, elle est marquée autant par l'augmentation de volume du foie comme les autres formes, que par le développement considérable de certains nodules.

3. Forme nodulaire d'un cancer primitif du foie. (Obs. N° 59).

Anatomie. — Dans ce groupe, le foie le plus gros pesait 4 kg. 200. La surface du foie est déformée par des masses nodulaires de taille variable, tantôt intimement groupées et confluentes, tantôt espacées les unes des autres.

Ces nodules sont blanchâtres, grisâtres ou jaunâtres, plus rarement rougeâtres ou verdâtres. Ils sont recouverts par une capsule de glisson amincie, facilement décollable, sauf en certaines zones, où ils présentent des adhérences

avec les organes voisins : péritoine, estomac, colon transverse, duodénum et surtout avec le diaphragme.

Nous l'avons vu, leur consistance est des plus variables, d'autant plus molle que le nodule est plus vieux et plus nécrobiotique. Entre les nodules, le tissu hépatique est brunâtre, montrant des signes de congestion passive.

Le foie résiste au couteau qand on pratique les coupes. Les tranches de section traduisent encore mieux que l'aspect extérieur, le processus nodulaire de dégénérescence.

Dans cette forme, nous avons observé :

— Un cas de rupture de la veine porte.

— Deux cas de métastase pulmonaire.

Dans un de ces cas, il y avait aussi métastase au niveau de la troisième vertèbre cervicale (obs. 62) et la voûte crânienne.

Nous avons rencontré une fois des métastases mutiples du péritoine ayant provoqué une importante ascite hémorragique.

Le diagnostic différentiel majeur se pose avec le cancer secondaire du foie.

Au début, quand le foie est peu sensible et dur, il faut éliminer la syphilis hépatique.

Enfin, les formes fébriles sont fréquentes. Elles posent les diagnostics que nous avons déjà envisagés.

ETUDE HISTOLOGIQUE

— Les cancers primitifs du foie que nous avons étudiés à Dakar, sont tous des épithéliomas. Les sarcomes et les réticulo-endothéliomes sont en effet exceptionnels.

— Les épithéliomas se présentent sous deux formes :

1° L'Hépatome : Tumeur développée au dépend de la travée hépatique.

2° Le Cholangiome : Cancer des voies biliaires intra-hépatique. C'est essentiellement l'hépatome que nous avons rencontré (67 fois sur nos 68 cas). Aussi insisterons-nous davantage sur ses caractères histologiques en étudiant successivement : le mode d'agencement des cellules néoplasiques, la structure cellulaire, la stroma réaction, puis le mode d'origine et l'évolution de cet épithélioma.

A - L'Hépatome

Agencement cellulaire :

1° Le foie perd son architecture lobulaire normale. Le parenchyme glandulaire est remanié et envahi par le tissu hépithéliomateux qui se présente tantôt selon le type trabéculaire (85 % des cas), tantôt vésiculaire (obs. 13, 65, 67), ou encore massif (obs. 28, 55, 61).

Cette topographie du tissu néoplasique aide, dans bien des cas, à distinguer l'hépatome des autres néoplasies du foie quand certains aspects cellulaires caractéristiques font défaut (obs. 57).

— Les travées sont de largeur variable (6 à 30 cellules), tantôt anastomosées, tantôt arrondies à leur extrémité,

digitiformes. Il existe toujours une rangée de cellules endothéliales bordant leurs contours et limitant ainsi de larges capillaires, qui réalisent une structure endocrine accusée analogue à celle du foie embryonnaire.

Parfois (obs. 32, 62), une mince couche de collagène renforce l'endothélium.

— Les vésicules pourraient faire penser à des canaux biliaires, elles en ont la morphologie et sont remplies, parfois, de bile (obs. 21, 67), mais la structure cellulaire est bien différente.

— Les massifs sont de taille variable. En leur centre, il se constitue souvent des îlots de cellules néoplasiques nécrobiotiques (obs. 14, 11, 7, 25, 51, 55, 62, 68, etc...).

Ces trois types histologiques trabéculaire, vésiculaire et massif, sont fréquemment réunis dans un même cancer (obs. 24, 25, 61, 67) et peuvent se constituer en nodules isolés du parenchyme hépatique par un anneau de cirrhose (néoformation métastatique) ?, ou, au contraire, se poursuivre directement avec le parenchyme hépatique avoisinant (cancer massif).

2° A l'intérieur de ces formations néoplasiques, les cellules hépatiques sont modifiées Elles perdent leur forme polyédrique normale pour devenir cubiques ou prismatiques, ou encore allongées et amincies. Leur taille est rarement normale (28, 52) ou diminuée (16, 48, 57, 61), elle est presque toujours augmentée.

Il n'est pas rare de voir des cellules géantes, tantôt rares et dispersées (15, 62, 33), tantôt très abondantes, dont la taille atteint 100 et même 120 μ (obs. 22). Nous avons trouvé des cellules plasmodiales dans quelques cas (8, 13, 6, 30, 56).

Le cytoplasma des cellules perd son éosinophilie pour devenir presque toujours basophile (3, 8, 10) et réaliser dans certains champs des aspects très particuliers (obs. 47, 51).

Les enclaves protoplasmiques sont très nettes. On note en particulier des images de surcharge lipidique univacuolaire (obs. 15, 3, 24, 59, 65), parfois une surcharge glycogénique importante aboutit même à l'élément clair (10); certaines cellules renferment des pigments biliaires (6, 48, 56, 59, 60, 61).

L'aspect du noyau est un caractère cytologique de la plus grande valeur et, à lui seul, peut affirmer la malignité d'un processus néoplasique.

En effet, les noyaux sont toujours hypertrophiés; le rapport N/P étant augmenté; ils peuvent même occuper toute la cellule. Ils sont ovoïdes, irréguliers, monstrueux, bourgeonnants, très nettement hyperchromatiques, présentant de gros nucléoles qui atteignent parfois la taille d'un globule rouge (13, 8, 6) ou qui envahissent tout le volume du noyau (13), rappelant ainsi ce que l'on observe dans certains diabètes graves pancréatiques (13, 57, 60).

L'activité cinétique varie selon les points considérés dans une même plage épithéliomateuse. Elle peut être modérée (2, 3, 14) ou très importante (28, 30, 25, 69), et aboutir à la formation d'éléments à plusieurs noyaux, et réalisant parfois de véritables cellules plasmodiales (obs. 6, 8, 13, 30, 56).

Sur certaines coupes, nous avons pu suivre au sein d'une même travée, les modifications cellulaires qui aboutissent à la formation de l'élément néoplasique à partir de la cellule glandulaire normale. Le Docteur Camain décrit, par exemple, dans l'observation N° 16 : « La cellule glandulaire diminue de taille, son cytoplasma perd progressivement son éosinophilie et son noyau après être passé par un stade hyperchromatique, augmente de volume et se vacuolise », ou encore (obs. 33) : « Les zones épithéliomateuses ont pour point de départ un îlot de cirrhose dégénérée. La cirrhose nodulaire qui règne dans ce foie y provoque les remaniements habituels : atrophie de travées entières, dont les cellules prennent un aspect

fusiforme, surcharge adipeuse, hyperplasie avec atypie nucléaire et images adénomateuses et précarcinomateuses. »

La stroma-réaction comprend deux ordres de faits :

1° Des réactions inflammatoires secondaires, constituant plutôt des complications du cancer.

2° Une stroma-réaction néoplasique proprement dite.

Dans le premier groupe entrent des processus qui sont dûs, tantôt à la résorbtion des éléments cancéreux dégénérés, tantôt à l'infection. Ils se traduisent par une infiltration à polynucléaires (obs. 33, 47, 16, 11), ou par de véritables micro-abcès (7, 36, 43), lorsque les réactions sont subaiguës ou chroniques, on trouve des infiltrations éosinophiles à plasmocytes ou histiocytaires.

Dans le second groupe de stroma-réaction proprement dite, on a coutume de comprendre avec Ninard :

a) La stroma-réaction d'ordre inflammatoire ou réactionnelle, en dehors de tout processus surajouté de nécrose ou d'infection. Elle intéresse d'une part, le plan fixe conjonctif, fibroblastique et endothélium vasculaire et se traduit par la transformation des fibrilles de réticuline de nature pré-collagène en fibrilles conjonctives véritables de nature collagène, et, d'autre part, le plan mobile, éléments lympho-conjonctifs aboutissant à cette infiltration observée par exemple dans les observations 32 et 62.

Comme l'écrit Masson, ces manifestations réactionnelles règnent seulement en marge de la tumeur, « dans sa zone d'invasion ». Loin de constituer une barrière au cancer, il semble qu'elle le soutienne en marchant à l'avant-garde de la zone d'invasion.

b) La stroma-réaction angioblastique et hémoblastique. On entend par stroma-réaction angioblastique, le développement des capillaires sanguins intertrabéculaires consécutifs à la néoformation épithéliale.

Nous l'avons rencontrée dans tous les cas étudiés. C'est un caractère organique fondamental de l'hépatome malin. Au contraire, les phénomènes hémoblastiques signalés par Hommerich, Weil, Ssolowjew, Ninard, etc..., n'ont jamais été rencontrés dans nos images histologiques. Lorsqu'ils existent, on observe sur les lames des éléments jeunes des lignées érythroblastiques et myéloïdes, témoins d'un état avancé de dédifférenciation de la travée hépatique qui retrouve son activité embryonnaire.

Les images histologiques peuvent parfois nous renseigner sur le mode d'origine et d'extension de la tumeur. C'est ainsi que l'on a pu saisir des aspects cellulaires permettant de conclure à l'origine multiple, simultanée ou successive de la néoformation dans les foies cirrhotiques (obs. 16, 33, 50, 51).

Il est plus difficile d'avoir une idée sur le mode d'extension de proche en proche de la tumeur.

Nous avons bien retrouvé, comme Masson l'indique, des régions où les « travées normales se continuent directement avec les travées cancéreuses » et où l'on distinguait les cellules normales des cellules cancéreuses par leur colorabilité différente, mais nous ne pouvons en conclure que les cellules cancéreuses détruisent de proche en proche les cellules normales et s'installent à leur place, l'hépatome s'accroissant ainsi par la multiplication exclusive de ses éléments propres.

L'extension secondaire de l'hépatome est le fait d'embolies ou de thromboses. Dans un grand nombre de cas (obs. 8, 21, 27, 43, 56), des cellules néoplasiques trouvées à l'intérieur des vaisseaux nous incitent à penser que le mécanisme de prorogation le plus fréquent est l'embolie.

Ce sont les capillaires veineux intra-hépatiques qui sont le plus souvent envahis : les éléments cancéreux rompent la capsule du nodule, pénètrent ainsi dans les capillaires, et, véhiculés à distance, vont être à l'origine de ces métas-

tases intra-hépatiques que nous avons si fréquemment rencontrées.

Nous n'avons jamais observé d'embolies néoplasiques à l'intérieur des voies biliaires intra-hépatiques; de même, l'embolie artérielle n'existe pas (elle serait rétrograde en ce qui concerne l'artère hépatique), et si on a pu soupçonner parfois des métastases artérielles, c'est après l'étape pulmonaire.

La propagation par voie lymphatique est rare. Nous n'avons trouvé qu'un seul cas de ganglion porte.

L'envahissement des vaisseaux extra-hépatiques est relativement fréquent. Eggel le rencontre quarante-neuf fois sur soixante-sept cas, avec métastases.

Par les veines sus-hépatiques, les cellules cancéreuses sont emportées par le courant sanguin, aboutissent à la veine cave inférieure et peuvent atteindre l'oreillette droite, réalisant parfois ces volumineuses thromboses que nous avons signalées dans deux de nos cas (obs. 37, 41). C'est aussi le trajet des cellules qui donneront les fréquentes métastases pulmonaires.

Lorsqu'il s'agit de la veine porte, on ne peut parler que de thromboses puisqu'ici la propagation se fait par voie rétrograde. Si paradoxal que cela puisse paraître, elle est plus fréquente que la thrombose des veines sus-hépatiques. Ninard pense que le gros calibre de la veine porte rend la thrombose rétrograde plus facile, alors que dans les veines sus-hépatiques, un fin tamis de capillaires intra-lobulaires s'y oppose. La thrombose de la veine porte explique l'extension dans tout le territoire porte, l'intestin rarement, mais beaucoup plus fréquemment le péritoine.

B - Le Cholangiome

La deuxième forme histologique de l'épithélioma primitif du foie, le CHOLANGIOME, est bien moins fréquent (un seul cas). Il dériverait des cellules des voies biliaires intra-hépatiques.

Macroscopiquement, hépatome et cholangiome sont difficiles à distinguer. NINARD prête au cholangiome quelques caractères particuliers :

— Siège habituel dans la région biliaire.
— Consistance plus ferme, à cause du stroma abondant fibreux.
— Couleur plus blanche, en raison de l'absence de sécrétions biliaires.

L'examen histologique montre la néoplasie constituée par des tubes ou des alvéoles de taille variable, irrégulièrement contournés et anastomosés, dont la structure rappelle celle des canicules biliaires.

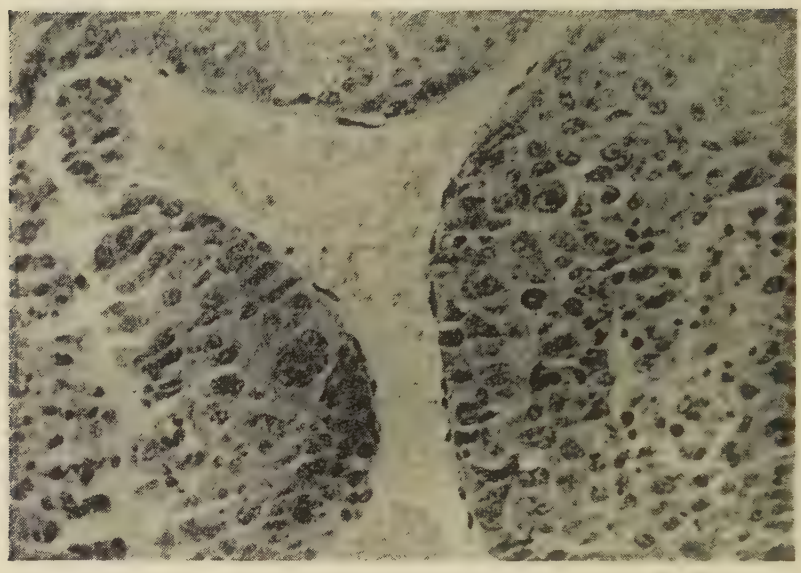
Ils sont, ou bien plongés dans un stroma conjonctif dense et mouvementé, ou bien séparés les uns des autres par des espaces clairs bordés par un endothélium discret avec absence de fibrose. Les cellules limitant les tubes sont disposées en une seule couche, elles sont cubiques ou très allongées, et, en proliférant à l'intérieur de la lumière, elles peuvent former des végétations qui donnent un aspect papilliforme en tube. Ce caractère est un élément fondamental de diagnostic avec la forme vésiculaire du cancer de la travée.

Le cytoplasme est clair et non granuleux, les noyaux sont allongés. Pour NINARD, leur disposition par rapport à la lumière aidera aussi au diagnostic : dans le cholangiome, « les noyaux n'ont pas de situation régulière comme dans les vésicules de l'hépatome, dont les cellules bordantes ont ordinairement des phénomènes de polarité ».

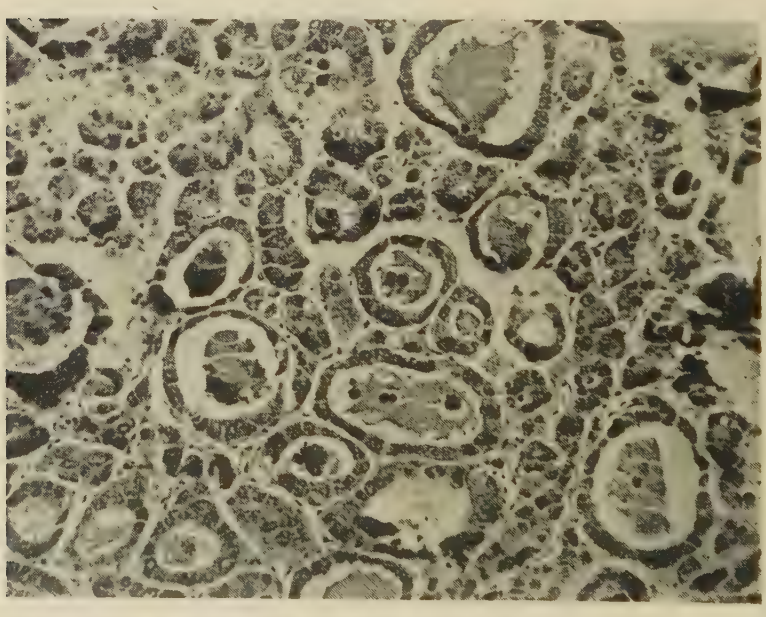
Les cavités des tubes renferment fréquemment une substance mucoïde colorable par le mucicarnun.

Dans notre observation (N° 37), il y a association de l'hépatome et du cholangiome. Ceci n'est pas exceptionnel.

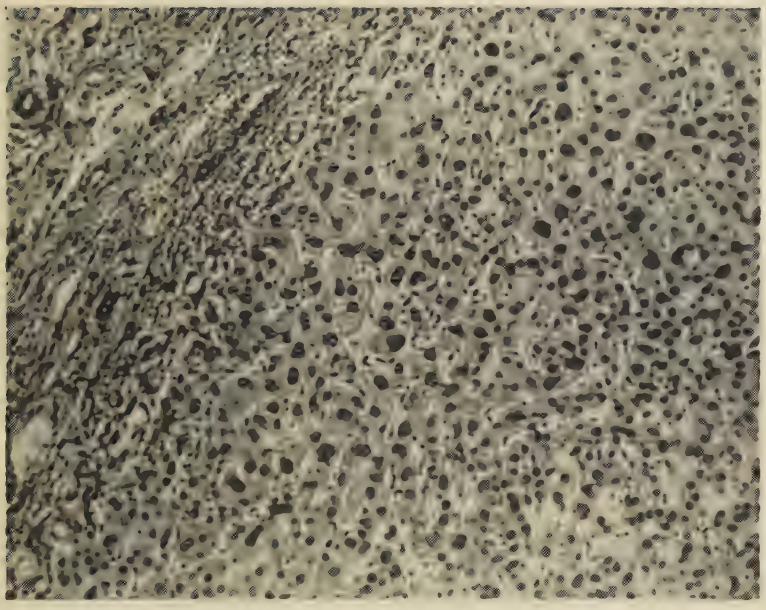
Certains auteurs rencontrent plus fréquemment le cholangiome. Ceci peut être dû à un parasitisme plus répandu des voies biliaires, ou bien, comme le laisse supposer NI-



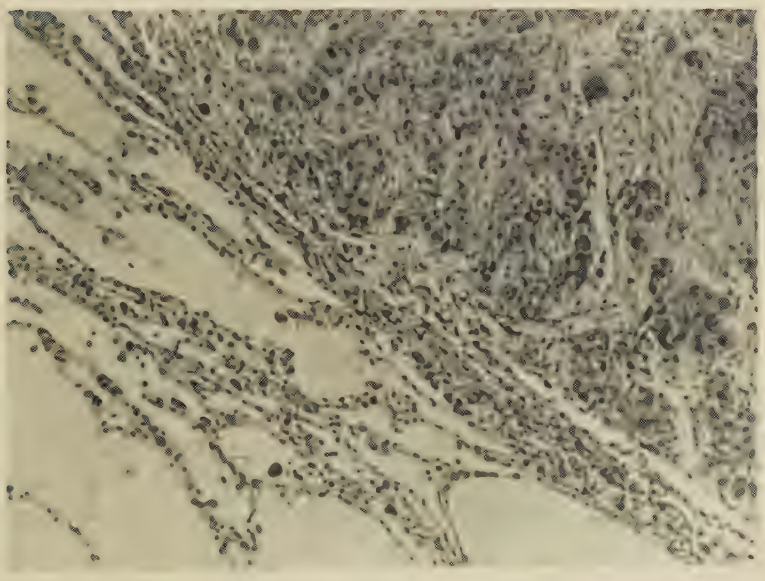
4. Hépatome malin : Massifs de cellules épithéliomateuses bordées par une rangée de cellules endothéliales.



5. Hépatome malin : Forme vésiculaire.



6. Travée de cirrhose bordant une plage épithéliomateuse.



7. Métastase pulmonaire d'un hépatome malin. Tassement du parenchyme pulmonaire à la périphérie du noyau métastatique.

NARD, à des erreurs de diagnostic entre vésicules de l'hépatome et tubes du cholangiome. Pour lui, les caractères essentiels du cholangiome sont les suivants :

— Cellules à cytoplasme clair non granuleux.

— Noyaux allongés et non sphériques ou ovoïdes.

— Disposition irrégulière des noyaux par rapport à la cellule.

— Présence de substance mucoïde à l'intérieur des cavités.

— Aspect papilliforme de certaines formations.

Enfin, un dernier point sur lequel il convient d'insister est la fréquence de l'association de la cirrhose et du cancer (89 % des cas). Les épithéliomas dans lesquels le tissu tumoral est sain, sans lésion de cirrhose, n'existent que dans sept de nos cas. Il s'agit alors de cancers en « amande ». Dans tous les autres cas, quelle que soit la forme anatomo-clinique du cancer (massif ou nodulaire), le néoplasme se développe sur une cirrhose.

Au terme de cet aperçu clinique et anatomo-pathologique, il est possible de schématiser ainsi les faits observés.

Les cancers primitifs du foie se présentent macroscopiquement sous deux aspects :

1° Cancer limité;

2° Cancer diffus.

1° Dans le cancer limité, la tumeur prend naissance en un seul point du parenchyme hépatique qui est sain ou déjà cirrhotique. Elle s'accroît progressivement et repousse le tissu hépatique sans le pénétrer; la limite entre les deux zones est nette. Elle est marquée, soit par une condensation fibreuse, soit par un tassement des travées, qui permettent de trouver un plan de clivage. Ce sont les

formes à malignité enclose. Le cancer est énucléable. L'ablation chirurgicale peut être envisagée.

a) Si le tissu hépatique non tumoral est cirrhotique, si le pédicule est pris dans la masse tumorale, l'intervention est à rejeter. Il en était ainsi dans notre observation n° 11. Le foie était facilement détachable de la tumeur, qu'il recouvrait à la manière d'un capuchon, mais il était le siège d'une cirrhose très avancée, sa valeur fonctionnelle était presque nulle. Enfin, on n'aurait pas pu enlever la tumeur sans léser les éléments du pédicule hépatique. De toute façon, il aurait fallu une intervention précoce; or, le stade de malignité enclose correspond précisément à la période de latence. Rapidement, en effet, la tumeur va créer des métastases intra-hépatiques, elle devient multiple.

b) Si le tissu non tumoral est sain, la solution chirurgicale paraît séduisante. C'est le cas du cancer en amande. Ici, le stade de malignité enclose dure longtemps, les métastases sont tardives, la valeur fonctionnelle du foie est longtemps conservée, l'état général est bon, enfin, le clivage est facile à réaliser (obs. 3, 5, 6).

Cette tumeur correspondrait à l'adénome solitaire à tendance maligne. Mais nous ne partageons pas l'avis de certains auteurs, qui en font une forme non énucléable, et, par là, non opérable si l'on refuse l'hépatectomie large pour les dangers qu'elle comporte. Pour Lanthier en particulier, il y a deux sortes d'adénomes hépatiques :

1° Le DYSEMBRYOME, c'est une tumeur bénigne, facilement énucléable, présentant une capsule très nette permettant de trouver aisément le plan de clivage. L'ablation est possible.

2° L'ADENOME solitaire à tendance maligne : il est encapsulé mais ne présente pas de plan de clivage, à la périphérie, l'encapsulement étant dû au refoulement des travées hépatiques par la tumeur. Il ne serait pas énucléable. Il évolue vers la malignité.

C'est bien devant un de ces cas que nous sommes avec notre observation 3, avec cette différence que le plan de clivage existe.

D'ailleurs, ces considérations demeurent sur un plan quelque peu théorique, car le diagnostic exact de la nature de la tumeur est difficile à poser, même après laparatomie exploratrice, et il semble que seuls les adénomes pédiculés soient pour l'instant justiciables de l'intervention.

2° Dans un second groupe, le cancer est diffus; il peut revêtir différentes formes : massive, nodulaire, cancer sur cirrhose. Ici, les foyers néoplasiques sont multicentriques et peuvent apparaître simultanément ou non en divers points du tissu hépatique. Ces formes sont au-dessus des ressources chirurgicales.

Au point de vue histologique, nous trouvons deux formes d'épithélioma du foie :

1° L'hépatome, cancer de la travée, le seul qui, selon Ninard, « représente une morphologie néoplasique spécifique de l'organe »;

2° Le cholangiome, tumeur des voies biliaires.

Ces deux types se retrouvent indifféremment dans toutes les formes macroscopiques vues plus haut, et l'histologie ne permet pas de différencier les divers aspects que la clinique distingue; elle tend d'ailleurs à faire l'unité des épithéliomas du foie, qu'il s'agisse du cancer massif, nodulaire ou sur cirrhose, puisqu'elle montre presque toujours des images de cancer sur cirrhose (61 fois sur 68 cas).

En outre, l'étude microscopique nous permet également de distinguer deux aspects :

a) Tumeurs non encapsulées;

b) Tumeurs encapsulées.

Les tumeurs non encapsulées sont connues classiquement. Elles envahissent le tissu hépatique de proche en proche; sur une même coupe, on voit les stades de transi-

tion entre le parenchyme sain, les états précancéreux et le cancer.

Les tumeurs encapsulées, au contraire, sont limitées par un tassement du tissu non tumoral refoulé à leur périphérie, ou parfois même par des formations fibreuses. Ce même aspect se retrouve dans les métastases intra-hépatiques ou pulmonaires. Il est facile de les énucléer du tissu environnant. Il semble que ces éléments néoplasiques soient tellement différenciés qu'ils sont incapables de coloniser hors de la tumeur originelle et se contentent de se développer sur place, sans envahir le tissu ambiant où ils sont métastasés.

ETUDE ETIOLOGIQUE

Un fait semble dominer le problème étiologique du cancer primitif du foie : la cirrhose, si fréquemment associée au cancer, représente-t-elle un état pré-cancéreux ? Cirrhose et cancer sont-ils les conséquences diverses de facteurs étiologiques communs ?

C'est un fait connu que cirrhose et cancer primitif du foie sont fréquemment associés, et l'étude des rapports entre ces deux affections doit conduire à ces conclusions histogénétiques du plus haut intérêt puisqu'elles permettront peut-être d'entrevoir la pathogénie des tumeurs primitives du foie et d'en soupçonner les causes étiologiques.

De nombreux auteurs soulignent la fréquence de la cirrhose dans le cancer. Ewing la trouve présente dans 85 %des hépatomes et dans 50 % des cholangiomes. Pour Bonne et Berman, elle existe dans tous les cas. A Dakar, Bergeret et Roulet la rencontrent vingt-six fois sur trente-trois cancers. Personnellement, nous l'avons trouvée associée dans 89 % des cas. Ninard, étudiant d'importantes statistiques, conclut que la cirrhose se rencontre dans 58 à 100 % des cas d'hépatome, et seulement dans 42,8 % à 62,5 % des cholangiomes.

Il est à remarquer également que les races les plus exposées au cancer primitif du foie sont aussi celles chez lesquelles la cirrhose est la plus fréquente (Bantous, Malais, Chinois, Sénégalais...). Ainsi, chez les Bantous de la côte Est, où la carcinidie hépatique est très répandue, la cirrhose représente 10,5 % des autopsies, alors qu'en Europe, selon Blumeneau (1920), elle n'est retrouvée que dans 1,5 % des autopsies.

On a recherché aussi quelle était la fréquence du cancer dans les cirrhoses. Bergeret et Roulet, sur un matériel de 245 cirrhoses, trouvent l'hépatome présent dans 13 % des cas. Pour Ninard, le cancer n'apparaît pas comme une complication très fréquente des cirrhoses. Cependant, les statistiques de Ophuls et Stewart font ressortir que le carcinome primaire du foie est 44 à 66 fois plus fréquent chez les cirrhotiques que chez les non cirrhotiques. On est donc tenté de soupçonner un rapport de cause à effet entre les deux affections.

Pour la plupart des auteurs, c'est la variété atrophique type Laënnec que l'on rencontre le plus fréquemment (Eggel, 62 fois sur 70). Ces proportions seraient même au-dessous de la vérité, car, dans certains cas, on a affaire à une cirrhose faussement hypertrophique, les nodules cancéreux exagérant le poids d'un foie autrement atrophique (Gracium, Aslam et Caffle).

A l'opposé, Fiessenger et Leroux estiment que le cancer est plus fréquent dans la forme hypertrophique ou atrophique de faible densité scléreuse. Pour eux, ce n'est pas la « classique cirrhose de Laënnec à petits anneaux et à grande diffusion scléreuse », qui est le siège de l'adénocancer, mais bien plutôt une cirrhose bloquée « résiduelle », qui se fige à un stade peu avancé de son évolution, vieillit sans s'étendre et n'aboutit pas à la cirrhose dense.

Pour nous, il semble que le cancer coexiste indifféremment avec telle ou telle cirrhose, décompensée, nodulaire ou à peine ébauchée, et les cas ne sont pas rares où le Docteur Camain souligne : « Le tissu parenchymateux hépatique non tumoral est atteint de cirrhose nodulaire avec ici des plages où toute structure lobulaire a disparu, là des zones où elle est encore reconnaissable. Cette cirrhose, qui connaît manifestement pour origine une hépatite chronique (énorme infiltration inflammatoire à cellules rondes), est évolutive. »

De la fréquence de l'association de la cirrhose et du cancer, faut-il admettre que la cirrhose fasse le lit de la malignité ? Si la plupart des auteurs l'admettent, l'unanimité n'est cependant pas faite, et les rapports existant entre les deux affections sont encore fort discutés.

Un certain nombre d'auteurs n'admettent pas l'étape intermédiaire de cirrhose. Maruya, Miller, Gyorgy, Voegthin, Harris, etc..., ont pu, expérimentalement, obtenir des hépatomes malins sans cirrhose. Pour Ewing, la cholostase suffit à favoriser le déclanchement d'un processus cancéreux. Kline, en ajoutant de l'acide amino-benzoïque au régime cancérigène, réduit la proportion des cirrhoses sans changer le pourcentage de l'hépatome malin. Harris démontre que la cirrhose diminue le temps de latence du cancer, mais qu'elle ne le produit pas par elle-même. Peut-on transposer ces faits de l'animal à l'homme ?

Actuellement, on admet généralement que le lien entre cirrhose et cancer existe, mais le mécanisme pathogénique est discuté. Pour Schppel, Hanot et Gilbert, Kelsch et Kierner, le cancer et la cirrhose se développent en même temps, mais indépendamment l'un de l'autre. C'est le facteur pathogène qui apporte l'irritation à la fois au tissu conjonctif et à la cellule hépatique. Les deux processus pourraient se développer en différents points, séparément, et se rencontrer par la suite. Kelsch et Kierner font remarquer que dans les zones de cirrhose massive, la néoformation fait souvent défaut.

On admet de moins en moins l'opinion de certains auteurs, selon lesquels le cancer précéderait la cirrhose. Les cancers secondaires, même étendus, n'entraînent pas de cirrhose et la nécrose des travées peut déterminer une sclérose qui ne doit pas en imposer pour une lésion primitive et précancéreuse (Winternitz). Enfin, comme le fait remarquer Ninard, c'est le terme de cirrhose qui prête à confusion, et la « cirrhose généralisée ne doit pas être confondue avec cette sclérose réactionnelle de faible in-

tensité et purement locale, fréquemment rencontrée, qui ne représente qu'une stroma-réaction de type fibreux. »

Aussi, avec la majorité des auteurs, on s'accorde à penser que c'est bien la cirrhose qui précède le cancer.

Pour Sabourin, Ranvier, Simmonds, Brissaud, Ribbert, la cirrhose serait elle-même le facteur cancérigène, « l'ancienne lésion diffuse devient la cause étiologique ». Et Ribbert, fidèle à sa théorie des hétérotopies cellulaires, considère comme un facteur cancérigène le fait que les « cellules hépatiques se trouvent déplacées et circonscrites dans un stroma de cirrhose ».

Fiessinger et Leorux reconnaissent le rôle cancérigène d'une cirrhose particulière, la transformation cancéreuse résultant d'une « déviation anormale du processus hyperplasique qu'engendre cette cirrhose bloquée... ».

Ninard conteste le rôle cancérigène de la cirrhose. Pour lui, l'hépatite seule est à considérer comme lésion précancéreuse, la cirrhose n'étant qu'une manifestation fréquente mais inconstante de celle-ci. On peut ainsi s'expliquer pourquoi la tumeur est associée ou non à la cirrhose. Ninard conclut : « L'hépatite peut être à la fois cirrhogène et cancérigène, mais elle peut être à la fois l'une ou l'autre seulement, et c'est ainsi qu'on peut avoir :

— cirrhose sans cancer, cas le plus fréquent;

— tumeur sans cirrhose, rare;

— tumeur plus cirrhose, les plus communes. »

Cette façon de voir les choses cadre bien avec ce que nous savons du foie africain, soumis constamment à des irritations qui compromettent l'avenir de son parenchyme.

Dans l'enfance, dès la période du sevrage, la souffrance hépatique se manifeste fréquemment et se trouve réalisée au maximum dans le KWASHIORKOR. C'est une affection de l'enfance apparaissant vers l'âge de 2 ans, peu après le sevrage, lorsque l'enfant est brusquement privé de lait maternel et mis au régime de l'adulte. Cliniquement, il se caractérise par des troubles digestifs : diarrhée et vo-

missement, une dénutrition maligne avec anémie, des lésions cutanées d'hypo ou d'hyperpigmentation et des desquamations, des lésions fissuraires des jointures cutanéo-muqueuses, une stomatite, des altérations des phanères et du système pileux (cheveux qui roussissent).

Anatomiquement, il y a des altérations pancréatiques constantes et importantes et des lésions hépatiques à type de stéatose à prédominance périportale avec images nucléaires normales et parfois précirrhose.

Bergeret écrit à ce propos : « La stéatose hépatique du syndrome de dénutrition maligne de l'enfant noir, sous sa forme mineure non mortelle, est susceptible d'évoluer vers la cirrhose, dont elle serait le premier stade ».

Elle pourrait être le point de départ de ces régénérations atypiques, diffuses qui, chroniquement entretenues, vont aboutir, chez l'adulte jeune, à l'atypie cellulaire.

Plus tard, en effet, d'autres facteurs interviennent qui, en associant leurs mauvais effets, vont susciter dans le foie des remaniements cellulaires constants dont les aboutissants seront : l'hyperplasie et la cirrhose, puis le cancer. « La formation du cancer hépatique, écrit Roulet, peut être considérée comme le résultat d'une hyperplasie qui déraille. »

En admettant même cette mutation, le mécanisme en reste très obscur, et on s'explique mal pourquoi l'Africain est si fréquemment sujet au cancer primitif du foie, alors qu'en France, par exemple, où la cirrhose est fréquente, il demeure si rare (Bonnin, Courbin, Pène : deux cas de cancer primitif du foie pour 75 cirrhoses). C'est qu'en réalité, la cirrhose du noir et celle du blanc ne sont pas identiques et qu'elles reconnaissent des facteurs étiologiques différents.

Notons d'abord que la stéatose est très rare dans la cirrhose africaine (le kwashiorkor mis à part). Sur les vingt cirrhoses que nous avons observées dans le service du Professeur Payet, une seule présentait des images de surcharge graisseuse.

D'autre part, l'épithélium des pseudo-lobules, au lieu de demeurer semblable à l'épithélium hépatique normal, comme il arrive chez le blanc, subit fréquemment, chez l'Africain, une modification cellulaire importante : « c'est une altération nucléaire qui aboutit à des formes lobées nombreuses, atypiques pour la plupart, à des cellules plurinuclées aux nucléoles trop grands et vacuolisés » (Roulet). On ne peut s'empêcher de parler là de stade précancéreux.

Cette irritation du parenchyme hépatique dont ces lésions cellulaires sont les témoins reconnaissent de multiples causes.

— *Le facteur racial* ne paraît pas être à retenir. En effet, chez les noirs américains, dont la filiation ethnique avec le noir africain est directe, la fréquence du cancer primitif du foie est bien moins grande. Par contre, chez les Indonésiens, les Philippins, les Mélano-Hindous, l'hépatome malin est aussi répandu que chez l'Africain, et pourtant, il n'y a aucune parenté raciale.

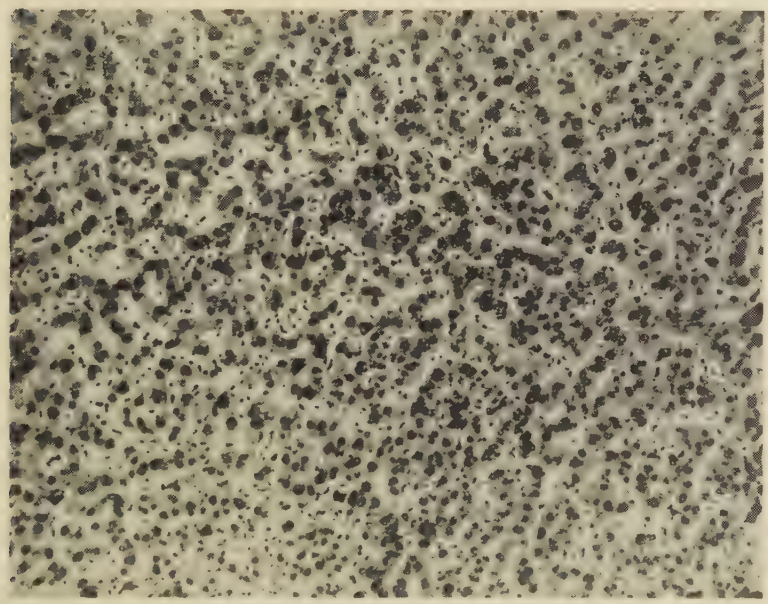
— *Le facteur alimentaire* semble jouer un grand rôle. Dès l'âge de 2 ans, subitement après l'allaitement maternel, l'enfant est soumis à un régime déséquilibré. Ce déséquilibre ne tient pas seulement à l'insuffisance d'apport protidique, comme le pensent la plupart des auteurs (nos malades mangeaient fréquemment du poisson et de la viande : mouton, volaille en particulier), mais beaucoup plus par un excès de glucides (riz) et de lipides (huile d'arachide) et une absence presque totale de légumes verts et de fruits. De nos investigations alimentaires, il se détache surtout un fait saillant : la quantité considérable d'arachide et d'huile consommée par l'Africain.

Nous ne voulons pas exagérer la valeur de telles remarques, et c'est peut-être tout simplement par un régime trop riche et trop calorique que l'Africain finit par altérer sa fonction hépatique.

— *Les facteurs parasitaires,* probablement, interviennent aussi.

Les CESTODES parasitent fréquemment l'Africain, mais on s'accorde à penser qu'ils n'ont aucun pouvoir cancérigène par eux-mêmes.

Les TREMATODES sont surtout représentés, à Dakar, par les bilharzies. L'infestation à *Schistosoma hœmatobium* ou mansoni existe dans douze de nos observations. Malgré



8. Plage de transition entre le tissu hépatique préépithéliomateux et l'épithélioma.

tout, nous partageons l'opinion de GEYER, qui écrit : « Nous n'avons jamais pu mettre en évidence les inclusions parasitaires dans le foie. »

Les NEMATODES : ascaris, oxyures, ankylostomes, trichocéphales, etc..., sont des parasites quasi-constants du tube digestif de l'Africain. On a montré qu'ils pouvaient être à l'origine de diffusion discrète mais continue de toxines vermineuses, lesquelles quittent l'intestin pour

parvenir au foie. Ils agissent peut-être aussi en lésant la muqueuse intestinale, qui devient alors incapable d'arrêter les produits toxiques ou infectieux de contenu, qui, longuement absorbés, déborderaient la fonction antitoxique du foie.

— *Les facteurs infectieux :* syphilis, hépatite à virus, paludisme, etc..., sont très répandus et peuvent fort bien représenter la première phase du cycle : hépatite, cirrhose, cancer.

Pour certains auteurs, de nombreux *facteurs endogènes* peuvent intervenir dans l'étiologie du cancer primitif du foie. On insiste actuellement sur le rôle des hormones sexuelles et des acides biliaires, dont la parenté clinique avec certains hydrocarbures est très étroite. Une déviation dans leur métabolisme pourrait les rendre cancérigènes. Enfin, il y aurait dans le foie lui-même des *facteurs carcinogènes* hépatiques, comme l'ont montré des injections à des animaux de laboratoire, d'extraits hépatiques provenant de foies cirrhotiques et non cirrhotiques, de race blanche et de race noire.

Ainsi, malgré tous les travaux qui lui ont été consacrés, le foie africain garde encore son secret. L'étude histologique nous a permis d'entrevoir les modes de passage qui le conduisent à l'hépatite, puis à la cirrhose et au cancer, et chemin faisant, nous avons été amenés à soupçonner des facteurs qui, pour nous, ont leur part de responsabilité dans la génèse de l'affection.

Ce bref aperçu étiologique nous a permis d'insister sur le rôle probable favorisant : d'une mauvaise diététique, de parasitoses multiples, d'infections sanguicoles et hépatiques variées, etc...

Enfin, il semble bien que les facteurs toxiques interviennent dans la production de ce cancer, comme peut le faire soupçonner l'étude du cancer expérimental que nous allons brièvement esquisser.

ETUDE DU CANCER EXPERIMENTAL OBTENU PAR LES DERIVES AZOIQUES

La pathologie expérimentale du cancer primitif du foie offre un intérêt considérable. D'une part, elle permet d'obtenir facilement, chez certains animaux, des cancers qui, macroscopiquement et histologiquement, sont strictement identiques à ceux rencontrés chez l'homme. D'autre part, elle permet de saisir les formes de transition entre le foie normal et le foie cancéreux et confirme l'existence d'une série de stades intermédiaires entre hyperplasie, adénome, et cancer. Ainsi se trouve réalisé chez l'animal le film que l'on souhaiterait étudier chez l'homme. Enfin, d'un point de vue plus général, cette expérimentation représente un très grand progrès dans l'étiologie et la génèse du cancer : c'est une des premières démonstrations, écrit Ninard, de la possibilité de provoquer électivement le cancer d'un organe interne par l'absorption de substances chimiques définies d'origine exogène.

L'animal de choix, pour ces travaux, est le rat; on connaissait depuis longtemps sa prédisposition à faire des sarcomes du foie. L'infestation à cysticerques en particulier était un mode courant d'obtention de ces tumeurs. Une voie nouvelle s'ouvre avec Fisher en 1906, qui obtient des phénomènes de prolifération épithéliale atypique par injection chez le lapin d'un colorant azoïque : le rouge écarlate. A partir de ce moment-là, les dérivés azoïques sont expérimentés un à un, et leur action apparaît progressivement spécifique sur la glande hépatique, où ils réalisent fréquemment un épithélioma.

Au début, après Fisher, les expérimentateurs utilisent les produits colorants, rouge écarlate, rouge soudan.

Haga (1913) obtient une prolifération épithéliale bénigne sur les canaux biliaires, de même que Schmidt (1924), Korteweg (1932) crée un adénome du foie chez la souris. Mais dès 1909, Hayward montre que c'est seulement une partie du rouge écarlate qui se montre cancérigène : l'ORTO-AMIDO-AZO-TOLUOL (l'O.a.a.T.), tandis que l'autre partie de la molécule : l'AMINO-B-NAPHTOL est inactive. Dès lors, les différents auteurs, japonais surtout, utilisent ce produit et réalisent, chez le rat, d'authentiques cancers du foie.

En 1933, Yoshida, par ingestion chez le rat d'une solution à 5 % du corps actif dans l'huile d'olive, associé à du riz, montre que seules les modifications importantes sont celles du parenchyme hépatique. Celles du stroma sont irrégulières et inconstantes. Au bout de deux mois du régime qui contient par gramme d'aliment 1 mmgr. de corps actif, il obtient une hyperplasie; en 5-8 mois, il y a adénome, en 9-10 mois, cancer. L'auteur remarque que cet hépatome n'est jamais précédé de cirrhose.

En 1935, Yoshida confirme à nouveau cette absence de cirrhose chez le rat, qu'elle soit spontanée ou que l'on provoque un cancer.

Yoshida et Sasaki montrent que lorsque l'adénome est constitué, il se transforme en cancer, même si l'intoxication est interrompue. Un lot de rats est nourri pendant quatre-vingt-dix jours au régime toxique, une partie des animaux sacrifiés à ce moment-là ne présente que des adénomes. Les animaux tués au 225e jour sont tous porteurs de cancer.

Ishibashi arrive aux mêmes conclusions : le stade adénome précède le stade hépatome malin.

Avec Heep, Fisher et Warels, une nouvelle notion apparaît : l'apparition du cancer est liée en partie au régime.

En effet, en remplaçant le riz, base du régime reçu par les rats dans les expériences des auteurs japonais, par du blé ou du millet, ils obtiennent beaucoup moins fréquemment des épithéliomas. Il semble qu'un régime pauvre soit plus favorable à la production des cancers induits par les composés azoïques.

En 1936, Kinosita démontre qu'un autre dérivé azoïque voisin du précédent est plus actif que lui. Il s'agit du p-diméthylamino-azo-benzène ou jaune de beurre.

Cet expérimentateur obtient des cancers avec métastases du 70e au 130e jour quand le produit est ingéré sous forme de solution huileuse à 3 %.

Nakahara et Fujiwara, par injection sous-cutanée et intrapéritonéale chez le rat, obtiennent des hépatomes avec métastases, et, fait remarquable, malgré le lieu d'injection, les lésions sont strictement limitées au foie; il n'y a pas de cancer du péritoine ou des autres viscères abdominaux. Orr, en 1938, modifie les régimes offerts aux animaux d'expérience. En ajoutant de l'avoine et du maïs ou riz, il ne note aucune différence. Brock, Ducrey et Hampert confirment ces résultats.

Actuellement, le composé azoïque le plus couramment utilisé est le M'-méthyl-p-diméthyl-amino-azo-benzène obtenu par éthylation du jaune de beurre. Avec ce produit, l'apparition du cancer est plus constante et plus précoce. Certains auteurs émettent l'hypohèse qu'on trouvera de nouveaux corps cancérigènes susceptibles de donner plus tôt encore et plus souvent des altérations nucléaires annonçant la malignité, et qu'ainsi on se servira de cette méthode pour différencier rapidement une substance cancérigène de celle qui ne l'est pas.

Ultérieurement, le problème de l'influence du régime fut repris par différents auteurs et un certain nombre de faits ont pu être acquis.

— Un régime hypocalorique réduit la fréquence des tumeurs et retarde leur apparition.

— L'influence des lipides est capitale : ils favorisent la formation des tumeurs provoquées par les dérivés azoïques, mais leur action est variable selon le degré de saturation de leurs acides gras. Lorsque les lipides du régime sont représentés par de l'huile de palme hydrogénée, l'obtention du cancer est très difficile.

— Le rôle des protides est peu connu. Cependant, on sait bien qu'avec un régime riche en caséine, les tumeurs apparaissent plus rarement.

— Actuellement, on attache beaucoup d'importance au rôle joué par les vitamines du groupe B. Mais il y a désaccord entre les auteurs, puisque pour MINER, par exemple, une forte proportion de vitamine B favorise l'apparition du cancer, tandis que pour WILLIAMS, elle l'inhibe.

La riboflavine protègerait le foie de l'hépatome, de même que l'inositol et l'acide folique. La biotine et la pyridoxine seraient, au contraire, pro-carcinogénétiques.

Ces constatations sont du plus haut intérêt, puisque nous savons bien que le régime de l'Africain est très riche en lipides et fortement déséquilibré au point de vue vitaminique. Il nous semble que c'est autant la valeur qualitative des lipides du régime que leur valeur quantitative qui est à considérer. On voit l'intérêt qu'il y aurait à dissocier les lipides de l'huile de palme, l'huile de coprah, d'arachide, le beurre de karité, etc..., à la recherche de leurs acides gras, puisque l'on tend à l'heure actuelle à leur conférer un rôle cancérigène.

Les épithéliomas ainsi obtenus expérimentalement par les dérivés azoïques se présentent exactement sous les mêmes aspects anatomiques et histologiques que ceux de l'homme. Le foie est toujours augmenté de volume, son poids atteint cinq à six fois celui de la glande normale, sa surface est irrégulière, bosselée par de nombreux nodules néoplasiques, dont la plupart sont nécrobiotiques. Les différents lobes sont atteints. Les foyers de dégénérescence sont multicentriques, même lorsqu'il n'y a pas

de cirrhose. Les métastases sont fréquentes dans le poumon, plus rares dans l'épiplon ou les ganglions. Il peut y avoir homo-greffes.

Au point de vue histologique, on retrouve aussi les mêmes images que chez l'homme. Pour Sasaki et Yoshida, expérimentant avec l'O.a.a.T., il n'y a pas de sclérose ni d'inflammation, au contraire, pour Bertrand, Nordmann J. et Nordmann R., dans le cas du cancer induit par M4 O.a.a.T., la cirrhose est constante. Elle est typique, annulaire, avec des dégénérescences cellulaires variées et production de nombreux néo-canalicules biliaires qui semblent résulter « d'une régression très poussée des trabécules hépatiques ». La sclérose débute au niveau des espaces portes, devient biportale, s'épaissit et s'accompagne d'une importante réaction inflammatoire, réalisant une infiltration à leucocytes. A un stade avancé, l'architecture lobulaire est modifiée et il se constitue des petits nodules adénomateux. Pour ces auteurs, ces lésions cirrhotiques constituent un stade préliminaire de dégénérescence néoplasique. Orr montre au contraire qu'après l'arrêt de l'administration toxique, la cirrhose est capable de régresser, alors que le cancer continue à évoluer.

Les épithéliomas en eux-mêmes sont des hépatomes et des cholangiomes analogues à ceux de l'homme. Dans l'hépatome, on retrouve l'agencement cellulaire classique trabésulaire, tubulaire, alvéolaire ou massif. Les mitoses et les monstruosités signent la malignité des processus, de même que les métastases.

Les cholangiomes sont plus fréquents que chez l'homme. Ils ont le même aspect d'épithélium tubulé mucosécrétant.

Les tumeurs mixtes, cholangiome et hépatome à la fois, ne seraient pas exceptionnelles, mais d'interprétation plus difficile.

Enfin, ces travaux expérimentaux ont pu saisir les mo-

difications cytologiques aux premiers stades et suivre l'évolution du processus néoplasique mois par mois.

Sasaki et Yoshida, puis Kinosita, Orr, en donnent les films. Pour Orr, les choses se passent de la façon suivante :

— Fin du premier mois : Accumulation lymphoïde dans la zone périportale. Le glycogène disparaît dans les zones périphériques des travées.

— Au cours du deuxième mois, développement du granulome périportal (lymphocytes, histiocytes, plasmocytes). Prolifération réactionnelle associée : hyperplasie nodulaire et aspect granuleux. Prolifération plus accentuée des canaux biliaires.

— Troisième mois : Extension du granulome. Le segment périphérique du lobule, après des lésions de dégénérescence, présente des phénomènes régénératifs, hyperplasie nodulaire.

— Quatrième mois : Nodules de régénération entièrement néoformés, n'ayant plus l'architecture lobulaire, mais dont les éléments restent identiques à ceux des lobules anciens. Transformation collagène (sclérose) dans le granulome périportal.

Fibrose splénique collatérale dans 50 % des cas.

— Cinquième mois : Accentuation de la sclérose intertrabéculaire et de l'hyperplasie biliaire (aspect de cystadénome). Mitoses fréquentes des cellules de la travée.

— Sixième mois : Nodules hyperplasiques plus nombreux, premier foyer de l'hépatome.

— Huitième mois : Arrêt de l'administration.

— Onzième mois : Régression de la cirrhose ; le foie redevient normal, mais la tumeur s'accroît et évolue.

CONCLUSIONS

Cette étude du cancer primitif du foie chez l'Africain nous a permis de récapituler les faits anatomo-cliniques étiologiques et pathogéniques observés à Dakar, et de les confronter avec les notions déjà acquises dans ce domaine.

I. - Le cancer primitif du foie se place au premier rang des cancers observés chez l'Africain, et il est l'apanage de l'homme jeune, ce qui a pu faire entrevoir le rôle éventuel des hormones sexuelles dans sa genèse.

II. - Malgré le polymorphisme clinique et anatomique, on peut décrire trois grands types correspondant assez bien à la réalité des faits :

1° Forme massive;

2° Forme de cirrhose maligne;

3° Forme nodulaire.

III. - Au point de vue anatomique, ces tumeurs se présentent tantôt sous la forme d'un néoplasme massif envahissant tout un lobe, tantôt sous forme d'une multitude de petites tumeurs truffant toute la masse hépatique. Une particularité de ces tumeurs est que certaines d'entre elles sont limitées par une zone de sclérose qui permet de les énucléer du parenchyme hépatique.

IV. - L'étude histo-pathologique révèle :

a) Que la presque totalité des cancers primitifs du foie sont des épithéliomas développés à partir de la travée : ce sont des épathomes. Les cholangiomes sont exceptionnels.

b) Le cancer se développe presque toujours sur des foies histologiquement lésés présentant des aspects d'hépatite évolutive ou de cirrhose.

V. - Le cancer expérimental obtenu chez le rat par l'ingestion de composés azoïques reproduit fidèlement le cancer observé chez l'Africain.

VI. - Le régime déséquilibré de l'Africain, les intoxications fréquentes, les parasitoses intestinales, les infections chroniques, jouent probablement un rôle dans la production de ce cancer.

C'est par la confrontation des travaux de tous les chercheurs du monde entier que s'éclairciront les mystères qui enveloppent encore la pathologie hépatique de l'Africain.

Pour nous, la lutte contre ce redoutable cancer nous paraît être œuvre d'hygiéniste et non de clinicien. L'amélioration de l'état sanitaire et alimentaire du pays doit être le premier objectif à atteindre.

SERMENT

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

Vu :
Bordeaux, le 16 Juillet 1952
P. *Le Doyen,*
L'Assesseur SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :
Le Président de la Thèse,
H. BONNIN.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 21 Juillet 1952
Le Recteur de l'Académie,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

ALBOT (G.) et DENTZOFF (A.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1948, N° 40.

ANDERSON. — Réactions néoplasiques provoquées par les helminthes. — Thèse Paris 1921.

ANDRIEU. — Le cancer en France d'Outre-Mer. — *Cahiers Médicaux de l'Union Française*, N° 12, 147, p. 525.

ARETAS (R.). — Sur la fréquence des néoplasmes primitifs du foie au Soudan. — *Bulletin Médical de l'A.O.F.*, 1946, p. 113.

BABLET (J.). — Le cancer dans les pays tropicaux. — *Revue Coloniale de Méd. et de Chir.*, 1935, N° 70, p. 144.

— Le cancer primitif du foie sous les tropiques. — *Revue Coloniale de Méd. et de Chir.*, 1947, N° 147, p. 174-180.

BERGERET (Ch.). — Le cancer primitif du foie à Dakar. — *Bulletin Méd. de l'A.O.F.*, t. III, fasc. 1, 1946, p. 5.

— Quelques réflexions sur la cirrhose du Noir. — *Méd. trop.*, N° 2, 1950, p. 379.

BERGERET (Ch.) et ROULET (F.). — Au sujet des ictères graves, de la cirrhose et du cancer primitif chez le Noir d'Afrique. — *Acta Tropica*, vol. 4, 1947, p. 210.

BERMAN (C.). — The pathology of primary carcinoma of the liver in the Bantu races of South Africa. — *S. Afr. J. M. Sc.*, t. 6, 1941.

— The Clinical features of primary carcinoma of the liver. — *Clin. Proc. Capetown*, 1944, N° 7, p. 323-330.

— Primary carcinoma of the liver among the Bantu mineworken of the Witwatersrand Proc. — *Transvaal Mine Méd. Off. Ass.*, juin 1950.

— The Primary Carcinoma of the liver. — H. K. Lewis et C° Ltd, London.

Beyers (C.-F.). — Incidence of surgical diseases among the Bantu Races of South Africa. — *J. of Med. Ass. of S. Africa*, 1927, t. 1, p. 606-612.

Blanc. — Contribution à l'étude des cancers primitifs de foie. — Thèse Montpellier, 1920.

Bonne (C.). — Cancer in Java and Sumatra. — *Am. J. of cancer*, 1936, N° 25, p. 811-821.

Bonnin (H.), Courbin, Pène, Moretti, Moreau. — Sur 75 cas de cirrhose.

Boulin, Caroli, Uhry et Hewitt. — *Sem. Méd. Hôp. de Paris*, 21 nov. 1946, p. 1978-1985.

Brumpt (E.). Rôle des bilharzioses dans la production de certains cancers. — *In* Précis de parasitologie, Masson et C°.

Calmet et Journe. — Le cancer primitif du foie chez les tirailleurs sénégalais. Données anatomo-cliniques. *Marseille Méd.*, mars 1946, N° 3, p. 126.

Carbonnel (G.) et Girod (H.). — Cancer du foie. Symptomatologie inattendue. — *Bull. Alg. de Carcinologie*, N° 9, 1951, p. 30.

Cathala. — L'adénome solitaire du foie. — Thèse Paris 1921.

Chabeuf (M.). — Notes sur le cancer chez les indigènes du Sud-Cameroun. — *Cahiers Méd. Un. Franç.*, Alger, octobre 1946.

— Notes sur le cancer chez les indigènes du Sud-Cameroun. — *Rev. des Sc. Méd. de l'Afr. Franç. Libre*, octobre 1943.

— A propos de 56 observations de cancer relevés chez les indigènes du Sud-Cameroun. — *Cahiers Méd. de l'Union Française*, janvier 1947.

Clerc (S.). — Le concer à H. C. de Da ar. Aperçu statistique. — *Bul. Méd. de l'A.O.F.*, 1946, t. III, fasc. 1.

Cornil (L.). — Foie et cancer. — *Revue du foie*, nov.-déc. 1943, p. 321-329.

Cornil, Heckenroth, Mosinger, Bouet. — *Bull. de l'Assoc. Franç. pour l'étude du Cancer*, 1934, t. 23, p. 433-447.

Delahousse. Quelques observations de tumeurs malignes au Soudan Français. — *Bull. Méd. A.O.F.*, 1946, p. 115.

DELBET (P.). — Le cancer dans la race noire. — *Bull. de l'Académie de Méd.*, 1936, N° 12, p. 483.

DENOIX (P.). — Le cancer en A.O.F., de 1940 à 1946. — *Bull. du Cancer*, t. 34, N° 3, 1947.

EISENBERTH. — Cancer du foie en Afrique du Nord. — Thèse Alger 1948.

FIESSINGER (N.). — Leçons sur les maladies du foie. — Maloine, éditeur, Paris, 1933.

FIESSINGER (N.) et LEROUX (J.). — L'adéno-cancer des cirrhoses. — *Revue du foie*, janv.-fév. 1943, p. 27-42.

FINDLAY (G.-M.). — Observations on primary liver carcinoma in West-African Soldiers. — *J. Roy. Microsc. Soc.*, 1950, 70, p. 166-172.
Rev. Méd. Chir., sept.-oct. 1948, N° 3-4.

MACHEBŒUF et MANDOUL (R.). — A propos de la toxicité des extraits d'ascaris. — *In* Compte-rendu Soc. de Biologie de Bordeaux, 1939, p. 1.032.

MANDOUL (R.). — Etude comparative de la toxicité des extraits d'ascaris et de taenia. — C. R. Soc. de Biologie de Bordeaux, 1939, p. 1.035.

MARTIAL. — Alimentation indigène en A.O.F. — In *Ann. de Méd. et de Pharmac. Colon.*, 1937, N° 35, p. 648.

MEDEIROS (Carlos de). — Contribution à l'étude du cancer primitif du foie chez les Noirs d'Afrique. — Thèse Paris 1951.

MONTPELLIER (J.-M.). — Autour du problème du cancer. — Edit. Ferrarri, à Alger, 1944.

MONTPELLIER (J.-M.) et MONTPELLIER (Mlle J.). — Le cancer en France d'Outre-Mer. Considérations pathogéniques. Edit. Ferrarri, à Alger, 1946.

MOUCHET (R.) et GÉRARD (P.). — Le cancer chez les Noirs de l'Afrique Centrale. — In *Bull. Soc. Patho. Exot.*, t. 19, 1926, p. 561-569.

NAKAHARA-FUJIWARA, MORI. — Inhibiting effect of yeast feeding on the experimental production of liver cancer. — *Amer. J. Cancer*, 1939, N° 37, p. 600.

NAVARRANE (P.), CAMAIN, CAYRET. — Métastase osseuse révélatrice d'un cancer primitif du foie. — *Bul. Méd. d'A. O.F.*, t. 8, 3-4e trim. 1951.

NINARD (B.). — Tumeurs du foie. — Eidtion Le François, Paris, 1950.

PALES. — Cancer et races. — In *Bull. Méd. d'A.O.F.*, t. 3, fasc. 1, 1946.

PAYET (M.), CAMAIN, GUÉRIN (J.). — Rapports entre le cancer du foie expérimental du rat et d'hépatome observé chez l'Homme. — Réun. Méd. Chir. A.O.F., 29 mai 1952.

PAYET (M.), SENTILHES (L.). — Forme endothoracique d'un cancer primitif du foie. — Réun. Méd. Chir. A.O.F., 29 mai 1952.

PIRIE (J.-H.). — Hepatic carcinoma in natives and its frequent associatiin with schistosomiasis. — In *Med. J. of S. Afr.*, déc. 1921, t. 17, p. 87-95.

FISCHER. — A preliminary report on 1402 consecutive autopsies on native mine workers. — *J. of Med. Assoc. of South Africa*, 1929, t. III, sept., p.

GEYER (A.). — Rapport sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur en A.O.F., 1944.

— Aperçu sur la fréquence et les modalités du cancer en A.O.F. — *Bull. Méd. Chir. A.O.F.*, 13, 3, 1946.

GEYER (A.) et GRALL (A.). — Epithélioma biliaire intrahépatique observé en A.O.F. — *Bull. Soc. Path. Axot.*, 14 nov. 1945.

GILBERT. — Le cancer primitif du foie. — Thèse Paris 1886.

GILLMAN (J. et T.). — Carences et cancer du foie. — *Arch of Patho.*, t. 40, 1945, p. 239.

GYORGY, POLING, GOLDBLATT. — Necrosis, cirrhosis and cancer of liver in rats fed a diet containing diemethylaminoazobenzene. — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1947, 47, p. 41-44.

HOLMES (S.-J.). — The differential martality from cancer in white and colored population. — In *Amer. J. of Cancer*, oct. 1935, N° 2, p. 358.

HOYNE (R.-M.) et KERNOHAN (J.-W.). — Le cancer primaire du foie. Etude de 31 cas. — *Arch. Int. Méd.*, mai 1947, 79, p. 532-544.

HUOT et GONTHIER. — Un cas de cancer primitif du foie. — In *Bul. Soc. Patho. Exot.*, t. 17, N° 6, 1924, p. 508-511.

JONCHÈRE (H.). — Considération sur les tumeurs malignes examinées au cours des dix dernières années. — Rapport sur le fonctionnement technique de l'Inst. Past. de l'A.O.F., 1947, p. 24-32.

KENNAWAY (E.-L.). — Cancer du foie. — In *Patho. Méd.*, t. VI.

KORPANY (B.). — Hépatomes et cholangiomes provoqués par le rat par administration sous-cutanée d'acide tannique. — *Bull. de l'Ass. Franç. pour l'étude du cancer.*

LANTHIER (P.). — L'adénome solitaire du foie. — Thèse Paris 1938.

LIGNERIS (J.-A. de). — Cancer in South Africa. — In *S. Afr. Med. J.*, 1936, 10, p. 478.

MASSIAS (Ch.), NGUYEN DINH HAO et VU CONG HOE. — Cancer primitif du foie fébrile et douloureux avec ictère. —

PLAZY, MONDON (H.) et BERGÉ (C.). — Cancer primitif du foie avec cirrhose et métastase pulmonaire chez un Noir du Soudan. — In *Bull. du Cancer*, t. 24, 1935, p. 471-480.

PRATES. — Sur les tumeurs malignes primaires du foie chez les indigènes de la colonie portugaise de Mozambique. — In *Presse Méd.*, N° 87, 24 nov. 1939, p. 1.550-1.553.

RENAUD-LEMIEUX. — Cancers du foie et des voies biliaires. — *Laval Médical*, nov. 1947, p. 1.981.

ROSENTHAL. — Hemochromatosis and primary carcinoma of the liver. Report of the cas with review of litterature and discution of pathogenis. — In *Arch. of Path.*, 13, p. 88-105.

ROULET (F.) et BERGERET (Ch.). — Au sujet des ictères graves et du cancer primitif du foie chez le Noir d'Afrique — In *Acta Tropica*, t. 4, 1947, p. 210.

ROULET (F.). — Au sujet de la cirrhose et du cancer primitif du foie chez le Noir d'Afrique. — Separatum, vol. XIV, fasc. 3, 1951, p. 237-260.

SMITH (E.-C.) et ELMES (B.-C.-I.). — Malignant in Natives of Nigeria an analysis of 500 tumours. — In *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, april 1934, t. 28, N° 4, p. 461-512.

STEINER (P.-E.). — A cancerogenic extract from human bile and gallbladder. — In *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1942, N° 51, p. 352-353.

STEINER (P.-E.) et BOLYARD (M.). — The incidente of carcinogenetic factor in the livers on cancer. Non cancer; Cirrhotic and negro patients. — In *Cancer Res.*, 1943, N° 3, p. 385-395.

TAYEAU (F.) et MASQUELIER (J.). — Les pigments de la graine d'arachide. Le chromogène. Constitution chimique. Propriétés physiologiques. — *Bul. Soc. Chim. Biol.*, 31, 72, 1949; *Bul. Soc. Chim. Biol.*, 1167, 1948; C. R. Acad. Sc., 227, 602, 1948.

VILLARET (M.) et RUBENS-DUVAL (A.). — Cirrhose et cancer du foie. — In *Revue du foie*, 1943, p. 75-79.

VOGEL (W. de). — La fréquence du cancer chez les races tropicales. — In *Bull. Off. Internat. Hyg. Publ.*, 1927, p. 926-930.

Imp. Deniaud Frères - Bordeaux